

# **Über Abkömmlinge der Isochroman-1-carbonsäure**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

**Rudolf Priesner**  
aus Coburg

Marburg/Lahn 1966







Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41554402\\_0059](https://archive.org/details/IA41554402_0059)

# **Über Abkömmlinge der Isochroman-1-carbonsäure**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

**Rudolf Priesner**  
aus Coburg

Marburg/Lahn 1966



Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Philipps-Universität Marburg/Lahn als

Dissertation angenommen am 1. 3. 1966

Tag der mündlichen Prüfung 30. 4. 1966

Berichterstatter: Professor Dr. H. Böhme

Mitberichterstatter: Professor Dr. K. Dimroth

Meinen Eltern und meiner Frau gewidmet

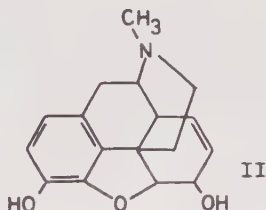
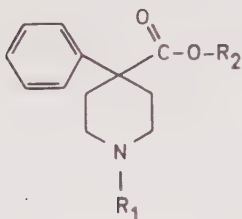


## Inhaltsübersicht

| <u>Theoretischer Teil:</u>                               | Seite |
|----------------------------------------------------------|-------|
| I. EINLEITUNG                                            | 7     |
| II. HAUPTTEIL                                            | 11    |
| 1. Synthesen des Isochromans                             | 11    |
| 2. Quaternäre C1-Derivate des Isochromans                | 14    |
| 2.1. von 1-Alkyl- oder 1-Aryl-<br>verbindungen ausgehend | 14    |
| 2.2. Quaternäre Verbindungen von<br>Nitrilen ausgehend   | 21    |
| 2.2.1. 1-Cyan-verbindungen ohne<br>basische Seitenkette  | 21    |
| 2.2.2. 1-Cyan-verbindungen mit<br>basischer Seitenkette  | 26    |
| 2.2.3. Säureamide                                        | 29    |
| 2.2.4. Carbonsäuren und Ester                            | 36    |
| 2.2.5. Ketone                                            | 42    |
| III. ZUSAMMENFASSUNG                                     | 47    |



Nachdem man durch chemische Modifikation der funktionellen Gruppen am Morphingerüst schon zu einer Anzahl von gut wirksamen Arzneistoffen gelangt war, gingen Versuche zum synthetischen Aufbau morphinähnlicher Stoffe von Bruchstücken des Morphinmoleküls aus. So synthetisierte Eisleb zahlreiche Derivate der Phenylpiperidinreihe<sup>1,2)</sup>. Von diesen stellte O.Schaumann<sup>3)</sup> vor allem beim Dolantin (I) eine gute spasmolytische und stark zentralanalgetische Wirkung fest.



I :  $R_1 = R_2 = -CH_3$

Der narkotische Effekt des Morphins (II) fehlt hier; es findet vielmehr eine zentrale Erregung statt. Die Ähnlichkeit mit dem Morphin erkannte man allerdings nicht aufgrund eines Konstitutionsvergleiches, sondern erst bei

---

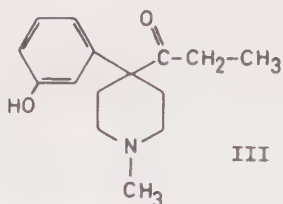
1) O.Eisleb, Chem.Ber. 74, 1433 (1941)

2) O.Eisleb, Med. u. Chem. 4, 213 (1942)

3) O.Schaumann, Arch. exper.Path.Pharmakol. 196, 109 (1940)

der pharmakologischen Betrachtung; der Grund der 1933 geplanten Versuchsreihe war nämlich die Suche nach neuen spasmolytisch wirkenden Stoffen unter den Tropasäureestern einfacher Aminoalkohole gewesen. Hier wurde man wie schon häufig durch eine zufällige Entdeckung auf ein bisher unbeachtetes Stoffgebiet aufmerksam. Obwohl das Dolantin und analoge Verbindungen durch eine Esterase in der Leber rasch abgebaut werden und nur in geringen Mengen im Urin erscheinen, erzeugen sie bei längerer Anwendung Sucht.

O.Eisleb<sup>2)</sup> führte 1942 anstelle des Carbäthoxyrestes eine Ketogruppe in das Phenyl-piperidin-molekül ein. H.Kägi und K.Miescher<sup>4)</sup> arbeiteten an diesen Versuchen weiter. Mit dem 4-(m-Hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl-äthylketon (III), dem Cliradon, konnte bei dieser Versuchsreihe ein Arzneistoff gefunden werden, der 30 mal stärker als Dolantin wirkt, aber auch leichter zu Gewöhnung und Sucht führt<sup>5)</sup>.



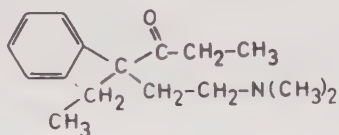
Nach dem Erfolg, der Eisleb und Schaumann beschieden war, entdeckte und synthetisierte man noch 9 verschiedene

---

4) H.Kägi u. K.Miescher, Helv.chim.Acta 32, 2489 (1949)

5) A.Bernstein Schweiz.med.Wschr. 79, 1159 (1949)

Verbindungsklassen aus Teilstücken des Morphins<sup>6)</sup>. Keine dieser Verbindungen erwies sich jedoch als brauchbar. Erst die weitere Bearbeitung der Phenylpiperidinreihe führte zu neuen Erfolgen. Durch Aufspaltung des Piperidinrestes gelangte man zu einer Verbindung (IV), die keinerlei analgetische Wirkung besaß.

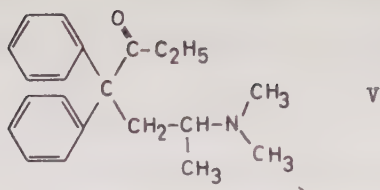


IV

Durch Ersatz einer Äthylgruppe mit Phenylradikal gelangten M.Bockmühl und G.Ehrhart<sup>7)</sup> zu den Diphenyl-dimethyl-amino-hexanonen und -heptanonen (Methadone = Amidone). Diese Verbindungsklasse erwies sich als stark analgetisch und gleichzeitig spasmolytisch wirksam. Die Untersuchungen, die zu den Methadonen geführt hatten, sind vom quaternierten C-Atom ausgegangen. Freilich wußte man damals noch nicht, daß dieses ein konstitutives Merkmal des Morphinmoleküls war; denn als H.Bockmühl 1917 mit seinen Versuchen begann, galt als wahrscheinlichste Formel des Morphins die von Knorr und Hörlein, welche kein 4-fach substituiertes C-Atom enthielt. In der Reihe der Methadone haben die Ketone die größte Bedeutung erlangt. Als Beispiel sei das von Bockmühl und Ehrhart<sup>7)</sup> beschriebene Polamidon (V) angeführt, dessen (-)-Form eine 3 mal stärkere analgetische Aktivität als Morphin hat.

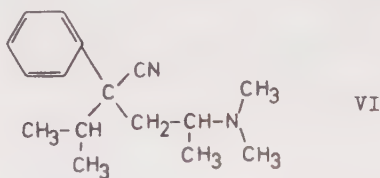
6) R.Grewe, Angew.Chem. 1947/ 194

7) M.Bockmühl u. G.Ehrhart, Liebigs Ann.Chem. 561, 52



Die Carbonsäureester dieses Typs wirken weniger analgetisch, aber deutlich spasmolytisch. Keinen analgetischen und dafür einen ausgeprägten spasmolytischen Effekt haben die primären Säureamide, während die sekundären und tertiären ohne pharmakologisches Interesse sind.

Daß auch ähnlich gebaute Nitrile von Bedeutung sind, zeigt das Isoamil (Peracon) (VI). Es wirkt zentral und hemmt den Hustenreiz.

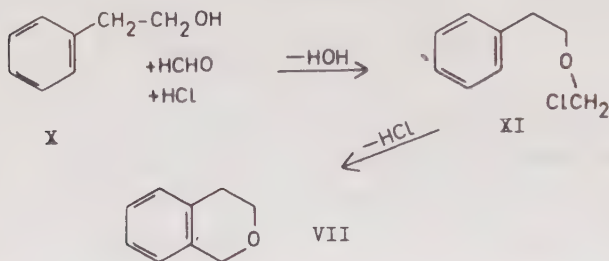


Das reichliche Material, das in ungeheurem Arbeitsaufwand geschaffen und getestet wurde, lieferte bisher nur eine relativ geringe Zahl von brauchbaren Substanzen. Wenn man die Strukturmerkmale miteinander vergleicht, erkennt man eine Reihe von Gemeinsamkeiten. Sie enthalten alle - das Morphin eingeschlossen - einen Phenylrest, eine sauerstoffhaltige Seitenkette, eine tertiäre Aminogruppe, die auch Teil eines Ringsystems sein kann, und ein quater-

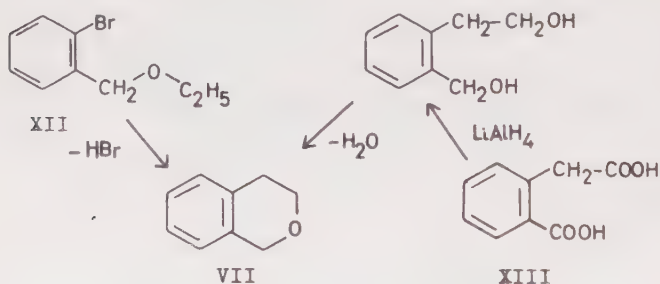
niertes Kohlenstoffatom. Leider haben alle Derivate den Nachteil des Morphins, mehr oder weniger zu Gewöhnung zu führen und Sucht zu erzeugen.

## Synthesen des Isochromans

her. Der intermediär entstehende Chlormethyl- $\beta$ -phenyl-äther (XI) zyklisiert unter Chlorwasserstoffabspaltung glatt zum gewünschten Ring (VII)<sup>10)</sup>.



Weitere Synthesen fanden 1942 F.G.Hollimann und F.G.Mann<sup>11)</sup> aus Äthyl-o-brombenzyläther (XII) und 1951 S.Siegel und S.Coburn<sup>12)</sup> aus Homophthalsäure (XIII).



A.Rieche und E.Schmitz<sup>13)</sup> wandten das patentierte Verfahren von H.Buschmann und R.Michel<sup>9)</sup> im Jahre 1956 zur Herstellung von Isochroman (VII) an. Sie konnten die

10) vgl. J.Colonge u. P.Boisde

Bull.Soc.chim.(France) 1956 / 1332

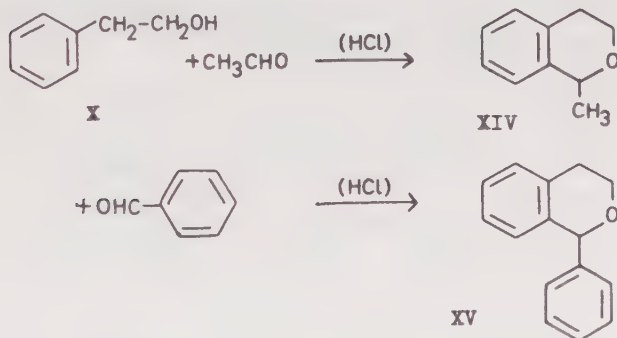
11) F.G.Hollimann u. F.G.Mann, J.chem.Soc.(London) 1942/737

12) S.Siegel u. S.Coburn, J.Amer.chem.Soc. 73, 5494 (1951)

13) A.Rieche u. E.Schmitz, Chem.Ber. 89, 1254 (1956)

Ausbeute auf 96 % d.Th. steigern. Zudem gelang es ihnen, das Produkt kristallin zu erhalten. Es hat den Schmelzpunkt  $+ 3^{\circ}$  C. Dieses Verfahren benutzte auch ich als das geeignetste zur Herstellung meiner Ausgangssubstanz.

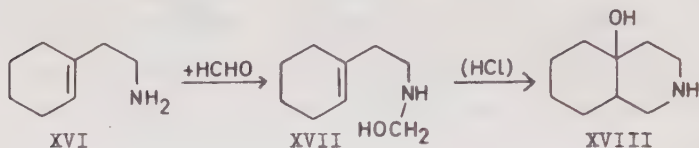
Nicht so glatt verläuft diese Reaktion mit anderen Aldehyden anstelle von Formaldehyd. Verwendet man Acetaldehyd, erhält man 1-Methyl-isochroman (XIV) in höchstens 50-prozentiger Ausbeute, während man mit Benzaldehyd wegen steigender Acetalbildung nur 7 % d.Th. XV bekommt<sup>13)</sup>.



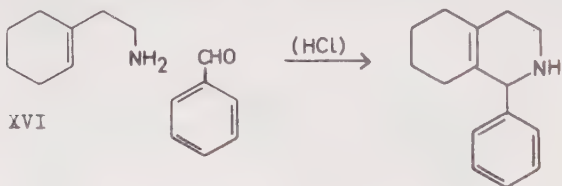
In der Literatur fand ich einen im Ergebnis ähnlichen Ringschluß von R.Grewe und Mitarbeitern<sup>14)</sup> beschrieben, der zu Oktahydro-isochinolin führt. Sie gingen vom Cyclohexenyl-alkylamin (XVI) aus und kondensierten mit Aldehyden. Je nach Art des Alkylrestes und den Reaktionsbedingungen entstehen Hydroxybasen oder ungesättigte Basen.

14) R.Grewe u. Mitarb., Liebigs Ann.Chem. 581, 85 (1953)

So bekam man aus dem primären Amin (XVI) und Formaldehyd die Methylobase (XVII), welche nach Ansäuern mit Salzsäure glatt durch Ringschluß zum 10-Hydroxy-dekahydroisochinolin (XVIII) in einer Ausbeute von 87 % d.Th. führte<sup>15)</sup>.



Den Ringschluß mit Benzaldehyd kann man sogar in 93-prozentiger Ausbeute herbeiführen, indem man wasserfrei und mit Chlorwasserstoffgas arbeitet<sup>16)</sup>.



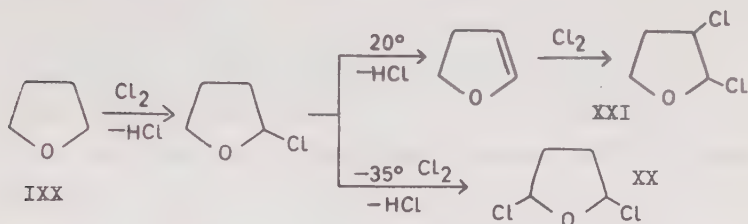
#### C1-Derivate des Isochromans

##### von Alkyl- und Arylverbindungen ausgehend

Um zu Isochromanderivaten zu kommen, die am Kohlenstoffatom 1 quaterniert sind, stellte ich zunächst 1-Methylisochroman (XIV) nach Rieche und Schmitz her<sup>13)</sup>. Ich erhielt es in einer Ausbeute von 45 % d.Th. nach Destillation über eine Kolonne als eine klare und farblose Flüssigkeit. Um das noch in 1-Stellung befindliche letzte Wasser-

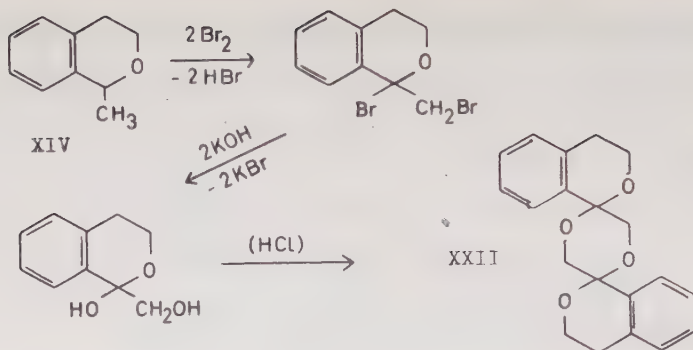
<sup>15)</sup> R.Grewe u. Mitarb., Liebigs Ann.Chem. 581, 102  
<sup>16)</sup> " " " " " 581, 106

stoffatom durch Halogen zu substituieren, verwendete ich eine Patentvorschrift von H.Gross<sup>17)</sup>. Dieser chlorierte Tetrahydrofuran (IXX) bei  $-35^{\circ}$  C in 2- und 5-Stellung (XX), während bei Raumtemperatur und der gleichen Menge Chlor 2,3-Dichlortetrahydrofuran (XXI) entsteht, da unter diesen Bedingungen das zunächst gebildete Monochlorderivat Chlorwasserstoff abspaltet und eine Doppelbindung bildet, an die sich ein weiteres Chlormolekül anlagert.



Mit dieser Beobachtung stimmt ein Versuch von E.Schmitz und A.Rieche überein<sup>18)</sup>. Sie bromierten 1-Methylisochroman (XIV) in Tetrachlorkohlenstoff bei Raumtemperatur unter UV-Bestrahlung. Sie verseiften mit Kalilauge in der Hitze und erhielten nach Ansäuern in kristalliner Form 1',2,1'',5-Dispirodiisochroman-1,4-dioxan (XXII), das je nach Konfiguration bei  $192^{\circ}$  bzw.  $305^{\circ}$  C schmilzt.

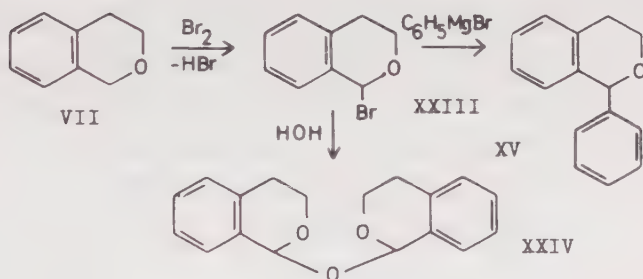
- 
- 17) H.Gross u. Mitarb.  
 Angew.Chem. 72, 268 (1960)  
 DRP (DDR) Nr. 25300 WF 12q / 65973
- 18) E.Schmitz u. A.Rieche  
 Chem.Ber. 89, 2813 (1956)



Bei der Behandlung von 1-Methylisochroman (XIV) mit 1 Mol Chlorgas nach der Methode von H.Gross erhielt ich nach Destillation über eine Kolonne neben unsubstituierter Ausgangssubstanz eine farblose, klare Flüssigkeit vom Siedepunkt  $120^{\circ}\text{C} / 15\text{ Torr}$ , welche sich allmählich gelb färbte. Die Analysenwerte deuteten auf ein disubstituiertes Produkt hin, das zudem recht unbeständig zu sein schien und nicht rein erhalten werden konnte. Versuche, das Halogenid sofort durch Umsetzung mit Quecksilber-II-cyanid in das Nitril zu überführen, mißlangen.

Leichter sollte sich die Halogenierung des 1-Phenylisochromans (XV) lenken lassen, da der Phenylrest bei radikalischer Reaktion kaum angegriffen werden dürfte. Offen blieb allerdings die Frage, ob man nicht auch hier zu einem außerdem in 3-Stellung substituierten Produkt kommt; und zwar, wenn neben unveränderter Ausgangssubstanz ein  $\alpha$ -dihalogenierter Äther entsteht.

1-Phenyl-isochroman, das zuerst von P.Maitte<sup>19)</sup> durch Grignardierung von 1-Halogen-isochroman synthetisiert worden war, stellte ich nach der Vorschrift von A.Rieche und E.Schmitz<sup>13)</sup> aus dem Bromderivat her. Isochroman (VII) läßt sich leicht in Tetrachlorkohlenstoff gelöst unter UV-Bestrahlung in 1-Stellung bromieren. Da das Brom am 1-Brom-isochroman (XXIII) die Aktivität eines Säurehalogenids hat, ist wasserfrei zu arbeiten, um eine Verseifung zu dem dimeren Acetal, Di-(isochromanyl-(1))-äther (XXIV), zu vermeiden, welche die Substanz sehr leicht eingeht. Aus dem Reaktionsprodukt erhielt ich mit Phenyl-magnesiumbromid das gewünschte 1-Phenyl-isochroman (XV) und konnte damit die Angaben von A.Rieche und E.Schmitz bestätigen.



Die Bromierung des 1-Phenyl-isochromans (XV) verlief wesentlich langsamer als die des unsubstituierten Moleküls und war nur bei Erwärmung vollständig. Das Bromderivat setzte ich weiter mit Quecksilber-II-cyanid um.<sup>20)</sup> Ich erhielt das Nitril in 72-prozent. Ausbeute, ein gelbes Öl,

19) P.Maitte, *Ann.chim. (Paris)* 9, 431 (1954)

20) D.Gauthier, *Annales de Chimie* (8) 16, 289 (1909)

das im Feinvakuum bei  $140^{\circ}$  -  $150^{\circ}$  C Luftbadtemperatur siedete. Das Infrarot-Spektrum dieser Verbindung wies jedoch eine starke Ketobande auf (Abb.1).

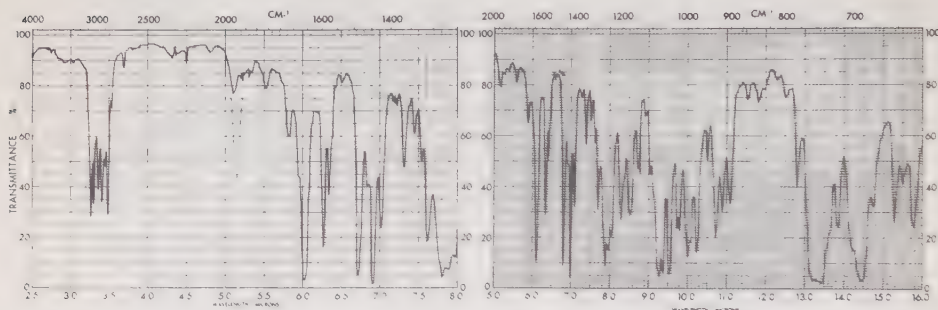
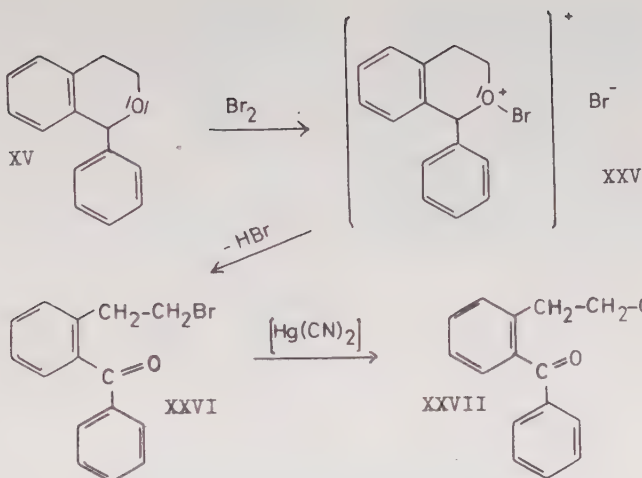


Abb. 1

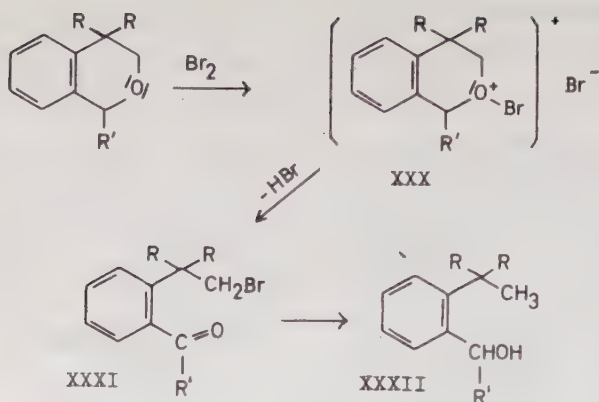
IR-Spektrum von XXVII

Da sich bei der Reaktion zunächst eine in Tetrachlor-kohlenstoff unlösliche Verbindung ausgeschieden hatte, welche sich später wieder auflöste, nehme ich an, daß sich ein Brom-kation unter Bildung eines Oxoniumions (XXV) angelagert hat. Dieses kann sich dann unter Ring-öffnung und Abspaltung eines Protons zum o-(2-Bromäthyl)-benzophenon (XXVI) umlagern, woraus ich mit Quecksilber-II-cyanid o-(2-Cyanäthyl)-benzophenon (XXVII) erhalten hatte, das mit 1-Cyan-1-phenyl-isochroman isomer ist.



Diese Reaktion stimmt auch mit Beobachtungen überein, die C. van der Stelt und Mitarbeiter<sup>21)</sup> vor kurzem mit 1-Aryl-isochromanen gemacht haben. Sie setzten 1-Aryl-isochromane (XXVIII) und 1-Aryl-4,4-dimethylisochromane (XXX) mit Brom um und erhielten o-(Bromalkyl)-benzophenone (XXXI). Als Zwischenstufe formulierten sie XXX. Die Benzophenone führten sie mit Lithium-aluminium-hydrid in die Carbinole (XXXII) über.

21) Recueil Trav. chim. Pays-Bas  
Nr. 5 S. 633-645 (1965)



$\text{R}' = \text{Aryl}$

XXVIII :  $\text{R} = \text{H}$

IXXX :  $\text{R} = \text{CH}_3$

Es ist auffällig, daß im Spektrum von o-(2-Cyan-äthyl)-benzophenon (XXVII) die Bande für das Nitril nur außerordentlich schwach erscheint. Zum Vergleich wurde daher auch von 1-Cyan-isochroman (XXXIII) ein Infrarot-Spektrum aufgenommen (Abb. 2), wo die Nitrilbande ebenfalls nicht ausgeprägt erscheint. Diese Beobachtung stimmt mit Angaben von L.J.Bellamy<sup>22)</sup> überein, die dieser in seinem Buch "Ultrarot-Spektren und chemische Konstitution" gemacht hat. Danach werden die Valenzschwingungen der Nitrilbanden im Spektrum sauerstoffhaltiger Moleküle stark abgeschwächt oder ganz unterdrückt.

22) L.J.Bellamy: Ultrarot-Spektren und chem. Konst. Verlag Dr. D.Steinkopff, Darmstadt, 1955 S.209

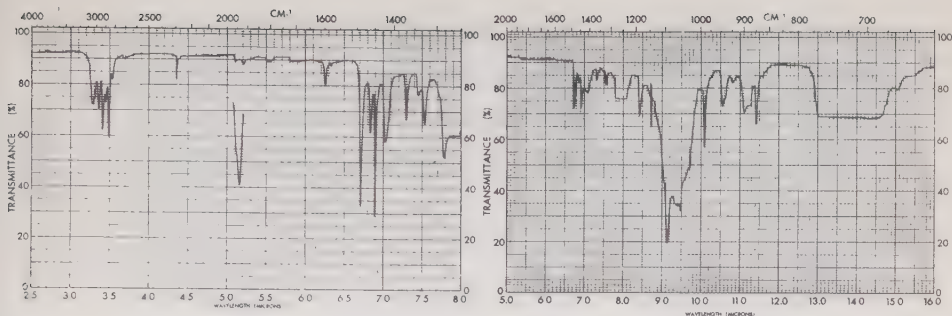


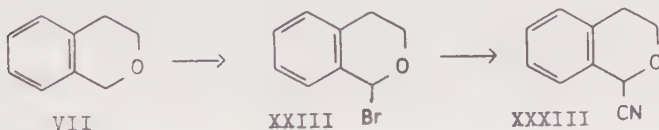
Abb. 2

IR-Spektrum von 1 Cyan-isochroman (XXXIII)

### Quaternäre Verbindungen aus Nitrilen

#### 1-Cyanverbindungen ohne basische Seitenkette

Ein anderer Weg, zu quaternären Verbindungen zu kommen, geht nach noch unveröffentlichten Arbeiten von B. Unterhalt<sup>23)</sup> vom Brom-isochroman (XXIII) aus über das 1-Cyan-isochroman (XXXIII).

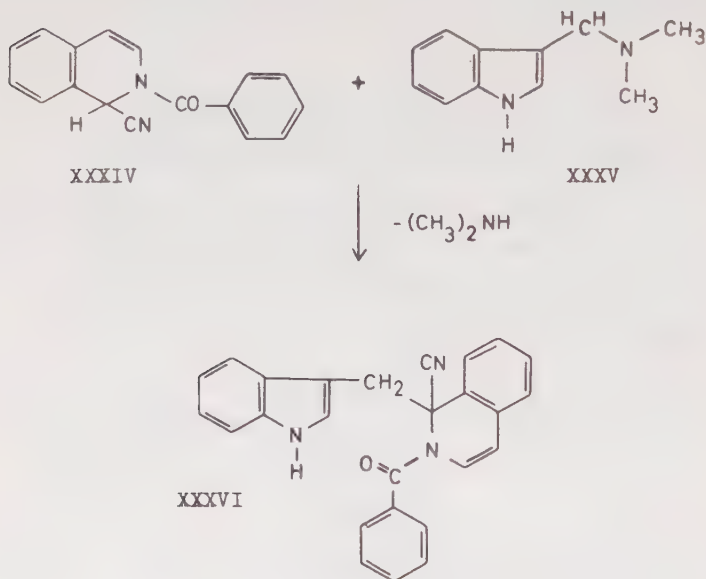


P. Maitte<sup>19)</sup> erhielt Brom-isochroman (XXIII), indem er Isochroman mit Bromsuccinimid<sup>24)</sup> behandelte. Das Nitril stellte er jedoch über das Chlorisochroman her, welches er durch Chlorierung des Isochromans bei  $-5^{\circ}\text{C}$  erhalten

<sup>23)</sup> B. Unterhalt, Inaugural-Diss. Marburg 1963

<sup>24)</sup> L. Horner u. E. Winkelmann, Angew. Chem. 71, 349 (1959)

hatte. Das Wasserstoffatom am tertiären Kohlenstoff ist durch die benachbarte Nitrilgruppe zusätzlich aktiviert und ließ sich leicht substituieren. Eine analoge Umsetzung machten V.Boekelheide und C.Ainsworth<sup>25)</sup>. Sie setzten 1-Cyan-2-benzoyl-1,2-dihydroisochinolin (XXXIV) mit der Mannichbase Gramin (XXXV)<sup>26)</sup> um, indem sie die Substanzen in Xylol mit einem kleinen Stück Natrium erhitzen, und erhielten 1-Skatyl-1-cyan-2-benzoyl-1,2-dihydroisochinolin (XXXVI).

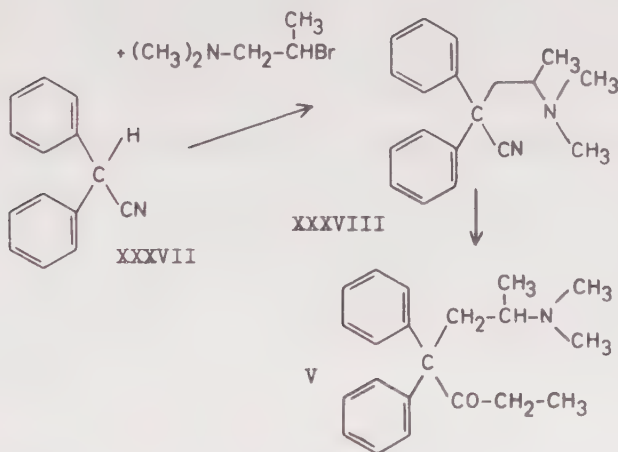


25) V.Boekelheide u. C.Ainsworth, J.Amer.chem.Soc. 72, 2134 (1950)

26) H.R.Snyder, W.C.Smith u. J.M.Stewart, J.Amer.chem.Soc. 66, 202

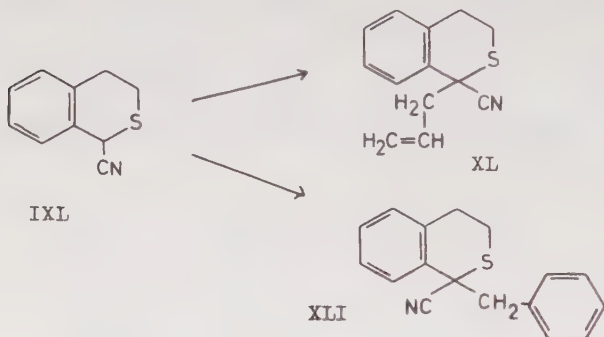
Das gleiche Nitril (XXXIV) wurde später auch mit Alkylhalogeniden unter Verwendung von Phenyllithium als Kondensationsmittel alkyliert<sup>27)</sup>. Man arbeitete bei tiefer Temperatur unter Stickstoffatmosphäre und stellte so das Methyl-, Benzyl- und n-Buturylderivat her.

H. Bockmühl und G. Ehrhart<sup>7)</sup> verwandten zu ähnlichen Umsetzungen Natriumamid als Kondensationsmittel. Sie synthetisierten aus Diphenylacetonitril (XXXVII) und Dimethylamino-(2-chlorpropan) XXXVIII, aus dem durch Grignardierung mit Äthylmagnesiumbromid Polamidon (V) entstand.



27) V. Boekelheide u. J. Weinstock  
J. Amer. chem. Soc. 74, 662 (1952)

In Analogie hierzu stellte B. Unterhalt aus 1-Cyan-isothiochroman (IXL) 1-Allyl-1-cyan-isothiochroman (XL) her, wobei allerdings die Trennung vom unveränderten Ausgangsprodukt Schwierigkeiten machte. Besser gelang das bei der Umsetzung mit Benzylchlorid zu 1-Benzyl-1-cyan-isothiochroman (XLI)<sup>23)</sup>.



Die gleichen Erfahrungen machte ich bei der Übertragung dieser Reaktionen auf Isochroman (VII). Ich setzte zunächst das Nitril (XXXIII) mit Allylbromid um, wobei ich als basisches Kondensationsmittel Natriumamid benutzte. Dieses war fein gemahlen und wurde in benzolischer Suspension angewandt. In dieser Form ist die sonst schwierig zu behandelnde Substanz leichter zu handhaben; man kann mit ihr nach Aufschütteln wie mit einer Lösung umgehen.

Sekundäre Nitrile lagern Natriumamid zu den Alkaliverbindungen der entsprechenden Amidine an<sup>28) 29)</sup>. Um diese unerwünschte Reaktion zu vermeiden, müssen das

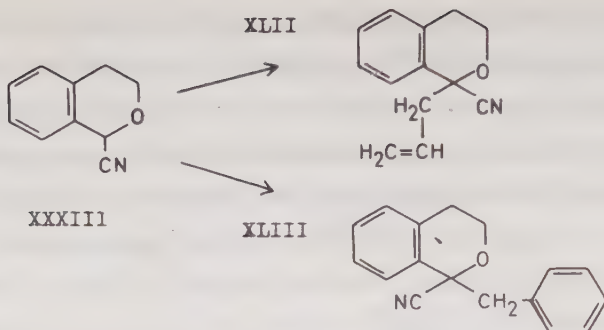
28) K. Ziegler u. H. Ohlinger, Liebigs Ann. Chem. 495, 94 (1932)  
 29) H. Henecka u. P. Kurtz, Houben-Weyl Bd. 8, 703

Natriumamid und das getrocknete und entsäuerte Halogenid gleichzeitig - wenn möglich, vorher kalt gemischt - zu dem in Benzol gelösten und auf etwa  $60^{\circ}$  C erhitzten Nitril zugetropft werden. Auf diese Weise wird die Konzentration an Halogenid und Natriumamid in der erwärmten Reaktionsmischung gering gehalten. Bei weniger reaktionsfähigen Halogeniden wurden diese schon vorher mit dem Nitril vermischt und das Amid langsam zugetropft. Es wurde mit einem geringen Überschuß an Halogenid und Amid gearbeitet. Man nimmt an, daß sich intermediär keine echten Metallverbindungen der tertiären Nitrile bilden. Scheinbar ist zur Reaktion ein Dreierstoß nötig, welcher durch das Auftreten von Radikalketten begünstigt sein könnte<sup>28) 30)</sup>.

Bei der Umsetzung von 1-Cyan-isochroman (XXXIII) mit Allylbromid erhielt ich 1-Allyl-1-cyan-isochroman (XLII) nach zweimaliger Destillation im Feinvakuum bei  $40^{\circ}$  C, eine klare und farblose Flüssigkeit, welche sofort erstarrte. Nach Umkristallisieren aus Methanol bekam ich farblose Kristalle vom Schmelzpunkt  $51^{\circ}$  -  $54^{\circ}$  C. Der Mischschmelzpunkt mit 1-Cyan-isochroman ergab eine Depression auf  $23^{\circ}$  -  $26^{\circ}$  C.

---

30) F.Haber u. R.Willstätter, Chem.Ber. 64, 2849 (1931)



Mit Benzylchlorid synthetisierte ich in 64-prozentiger Ausbeute 1-Benzyl-1-cyan-isochroman (XLIII), das ich ohne Destillation durch Umkristallisieren aus Äthanol rein erhalten konnte. Es bildete ebenfalls farblose Kristalle, die bei 118° - 119° C schmolzen.

Der Versuch, die Reaktion auch mit Naphthalin-Natrium<sup>31)</sup> herbeizuführen, gelang. Das Produkt konnte jedoch nicht in einer günstigeren Ausbeute hergestellt werden, als ich sie bei oben beschriebener Umsetzung mit Natriumamid erhalten hatte.

Versuche, 1 Cyanisochroman (XXXIII) mit Benzoylchlorid, Propargylchlorid, Monochlormethyläther, Phenacylbromid und gar mit Methyl- und Äthylhalogeniden umzusetzen, verliefen negativ.

#### 1-Cyanverbindungen mit basischer Seitenkette

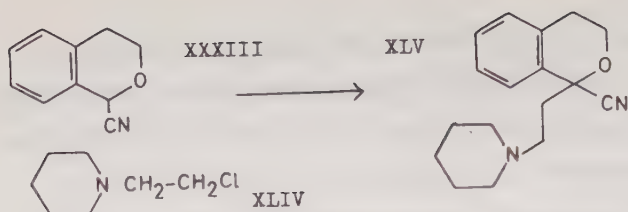
Besser vom Ausgangsstoff zu trennen waren basische Derivate des 1-Cyan-isochromans. Schwierigkeiten machte

---

31) L.Horner u. H.Güsten, Liebigs Ann.Chem. 652, 99 (1962)

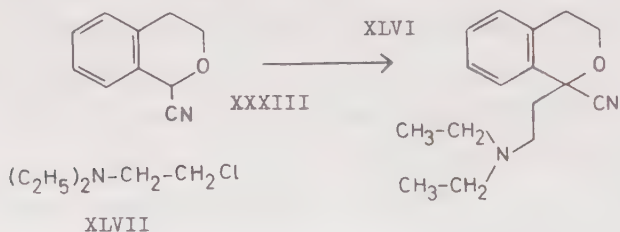
höchstens die relative Unbeständigkeit der  $\beta$ -Aminohalogenide. Diese reagieren in hydroxylhaltigen Lösungsmitteln als Basen leicht miteinander, ein Vorgang, der durch erhöhte Temperatur beschleunigt wird. Als Beispiel sei  $\beta$ -Diäthylamino-äthylchlorid erwähnt, das beim Kochen in Methanol fast quantitativ in Tetraäthyl-piperaziniumdichlorid übergeht. Man kann die Base jedoch bei sorgfältigem Ausschluß hydroxylhaltiger Stoffe auf höhere Temperatur erhitzen ohne, daß Reaktion eintritt. Noch unbeständiger sind sekundäre und primäre  $\beta$ -Halogenalkylamine. Deswegen können diese nicht zu Aminoalkylierungen mit Natriumamid verwendet werden. Die tertiären  $\beta$ -Halogenalkylamine sind dagegen bei Abwesenheit hydroxylhaltiger Stoffe bis zu einer Temperatur von  $100^{\circ}$  C gegenüber Natriumamid erstaunlich stabil, was sich bei der gewünschten Reaktion als außerordentlich günstig erwies.

B.Unterhalt<sup>23)</sup> hatte nun bereits 1-Cyan-isochroman (XXXIII) mit Piperidinoäthylchlorid (XLIV) umgesetzt. Er erhielt in 22-prozentiger Ausbeute 1-Piperidinoäthyl-1-cyan-isochroman (XLV). Ich wiederholte diese Synthese und konnte die Ausbeute auf 40 % d.Th. steigern; den Schmelzpunkt des Hydrochlorids fand ich übereinstimmend bei  $241^{\circ}$  -  $242^{\circ}$  C.



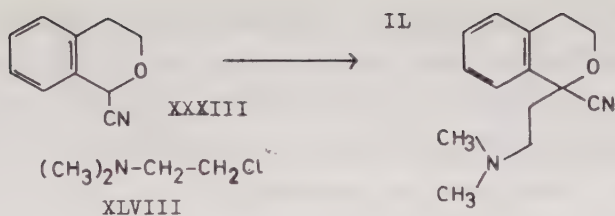
Ich versuchte die Aminoalkylierung mit Natriumhydrid<sup>32)</sup> durchzuführen, und erhielt das gleiche Produkt. Die Ausbeute war jedoch nicht höher.

1-Diäthylaminoäthyl-1-cyan-isochroman (XLVI) hatte B.Unterhalt<sup>23)</sup> mit Naphthalin-Natrium<sup>31)</sup> als basisches Kondensationsmittel mit einer Ausbeute von 40 % d.Th. dargestellt. Ich benutzte hierzu Natriumamid, das zu der günstigeren Ausbeute von 78 % d.Th. führte.



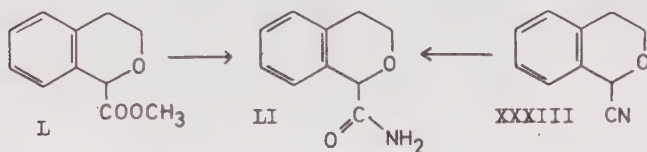
Außerdem stellte ich noch 1-Dimethylaminoäthyl-1-cyan-isochroman (IL) auf diesem Wege her; es destillierte bei 120° C / 0,01 Torr als klares, farbloses Öl in einer Ausbeute von 80 % d.Th..

32) J.Molnar, Helv.chim.Acta 46, 1473 - 79 (1963)



### Säureamide

Als nächstes Ziel versuchte ich, die Nitrilgruppe zum Amid zu verseifen. P.Maitte<sup>19)</sup> hatte das unsubstituierte Isochroman-1-carbonsäure-amid (LI) schon 1954 beschrieben. B.Unterhalt<sup>23)</sup> erhielt die Substanz bei der Aminolyse des Methylesters der Isochroman-1-carbonsäure (L).



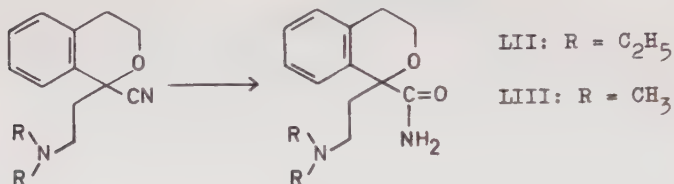
Sterisch gehinderte Carbonsäureester setzen sich jedoch nur schwer mit Ammoniak oder Aminen um. Man kann sagen, daß die Geschwindigkeit der Aminolyse parallel der alkalischen Verseifung ist<sup>33)</sup>. Darum wandte ich besonders bei den tertiären Nitrilen verschärfte Bedingungen an, um höhere Ausbeuten zu erhalten.

Ich verseifte 1-Cyan-isochroman (XXXIII) alkalisch mit Wasserstoffperoxid<sup>34)</sup> und erhielt in 59-prozentiger Ausbeute das Amid (LI), welches den Schmelzpunkt von 168° - 169° C hat.

33) H.Henecka u. P.Kurtz, Houben-Weyl Bd.8, 658

34) C.R.Noller, Org.Syntheses II, 586

Weniger glatt verlief die alkalische Verseifung mit Wasserstoffperoxid beim substituierten Nitril. Ich erhielt aus 1-Diäthylaminoäthyl-1-cyan-isochroman (XLVI) nur in geringer Ausbeute die gewünschte Substanz (LII) als Hydrochlorid in Form feiner weißer Nadeln, die bei  $221,5^{\circ}\text{C}$  schmolzen.

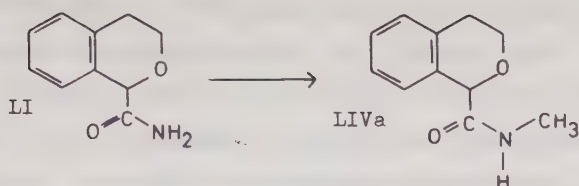


Deshalb versuchte ich, das Amid durch Hydrolyse mit 90-prozentiger Schwefelsäure zu erhalten<sup>35) 36)</sup>. Es gelang mir, auch auf diesem Wege das Säureamid (LII) zu gewinnen und als Hydrochlorid zu isolieren. Es zeigte den gleichen Schmelzpunkt und ergab mit der zuvor dargestellten Substanz vermischt keine Depression.

Die Bemühungen zur Reindarstellung der freien Base durch Destillation im Feinvakuum führten nicht zum Erfolg; die Analysenwerte stimmten nur ungefähr mit den berechneten überein. Die Reaktion selbst verläuft nur mit geringer Ausbeute. Ich hatte deshalb zu wenig Substanz, um sie zuvor über das Hydrochlorid zu reinigen. Aus dem Nitril (IL) synthetisierte ich noch 1-Dimethylaminoäthyl-1-carbonsäureamid (LIII), in reiner Form wieder nur als Hydrochlorid.

35) J.Verhulst, Bull.Soc.chim. (Belg.) 39, 563 (1930)  
40, 475 (1931)

36) L.C.Cheney u. Mitarb., J.org.Chemistry 17, 773 (1952)



Anschließend versuchte ich Isochroman-1-carbonsäureamid ( LI ) in das N-Monomethyl-derivat LIVa zu überführen. Dazu ließ ich eine äquimolare Menge Natriumamid auf LI einwirken und erwärmte dann mit einem Mol Methyljodid. Ich erhielt Kristalle vom Schmelzpunkt 162°-163° C, deren Analysenwerte mit den berechneten übereinstimmen. Um die Frage zu klären, ob sich der Methylrest am Kohlenstoff C1 oder wie erwünscht am Stickstoff angelagert hat, wurde ein Kernresonanzspektrum aufgenommen.

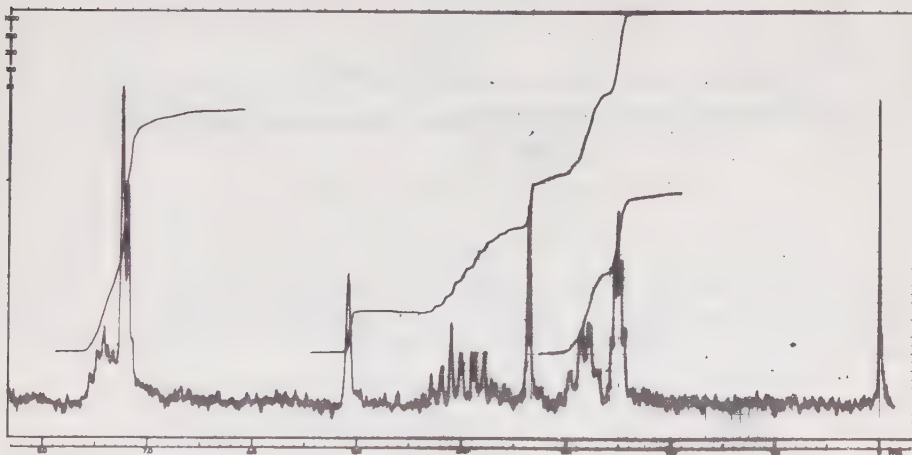


Abb. 3

Kernresonanzspektrum von LIVa

Das Kernresonanzspektrum des N-Monomethyl-isochroman-1-carbonsäureamids (LIVa) in Hexadeutero-dimethyl-sulfoxid

(Abb. 3) zeigt bei 7,28 ppm das Signal der aromatischen Protonen. Das Singlett bei 5,08 ppm sollte vom Wasserstoffatom des tertiären Kohlenstoffatoms C1 stammen. Zum Beweis dafür wurde von 1-Benzyl-1-cyan-isochroman (XLIII) ebenfalls ein Kernresonanzspektrum aufgenommen (Abb. 4). Hier ist das Kohlenstoffatom C1 quaterniert. Das Spektrum weist bei 5,08 ppm keine Resonanz auf.

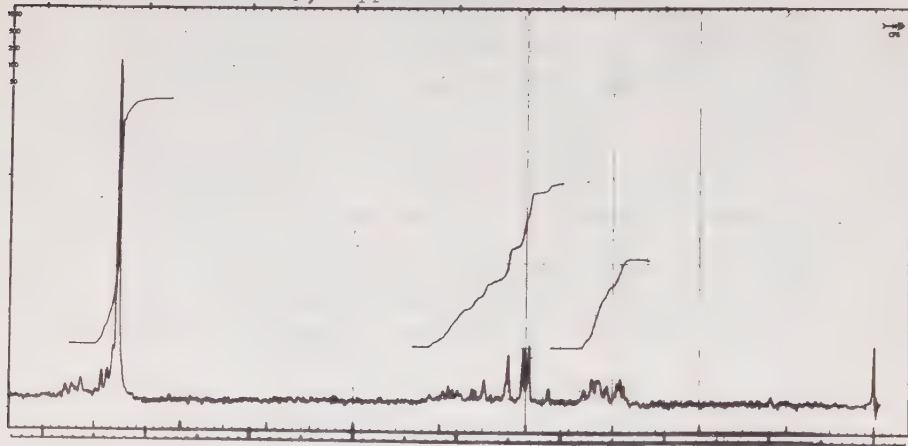


Abb. 4

Kernresonanzspektrum von XLIII

Die Intensität der Resonanz der aromatischen Protonen bei 7,28 ppm ist entsprechend dem zusätzlich vorhandenen Benzylrest verstärkt. Im Spektrum von LIVa erscheinen die Signale der Methylenprotonen des Kohlenstoffs C4 bei 2,65 bis 3,02 aufgespalten in 4 Signale mit der Intensität 1:3:3:1. Hier liegt eine Aufspaltung durch die benachbarten und, da sie axial oder äquatorial stehen, ungleichen Protonen. Die Protonenresonanz der benachbarten Methylengruppe ist bedeutend stärker durch die Koppelung des Wasserstoffatoms am Kohlenstoffatom C1 über den Äthersauer-

stoff aufgespalten, das ebenfalls axial oder äquatorial stehen kann (Isomerengemisch).

Im NMR-Spectra Catalog befinden sich Aufnahmen einer Anzahl von Verbindungen<sup>37)</sup>, die ähnliche Strukturen aufweisen. Die Lage der Methylen-signale stimmt mit den hier beobachteten überein. Bei 2,51 ppm erscheint die Resonanz des N-Methylrestes, die durch die Stellung am Stickstoff nach links verschoben ist, während Signale von C-ständigen Methylgruppen unter 2 ppm zu erwarten sind<sup>38) 39) 40)</sup>.

Im Spektrum des unsubstituierten Amids (LI) erscheint dieses Signal nicht (Abb.5). Die schwache Resonanz an dieser Stelle stammt aus dem Lösungsmittel Dimethylsulfoxid.

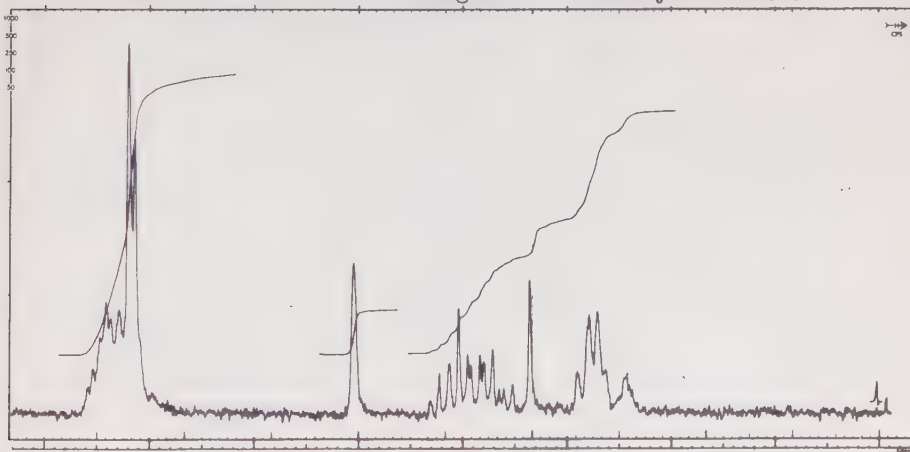


Abb. 5

Kernresonanzspektrum von LI

---

37) NMR Spectra Catalog of Varian Ass. 1962  
Nr. 237, 266, 366, 77, 111 und 312

38) H.Strehlow Magn. Kernresonanz u. chem.Strukt. S.29 1962

39) J.I.S.Waugh u. F.W.Fessender, J.Amer.chem.Soc. 79,846 1957

40) NMR Spectra Catalog Nr. 265 und 319

Das Singlett bei 3,37 ppm konnte zunächst nicht erklärt werden. Um die Vermutung zu bestätigen, daß es sich hier um Wasser handelt, welches durch die hygroskopische Substanz mit in die Lösung gelangt sein kann, wurde ein Spektrum von N-Monomethyl-isochroman-1-carbonsäureamid (LIVa) in DMSO (zu etwa 3% gelöst) aufgenommen, dem etwa 2 % Wasser zugesetzt worden war. (Abb. 6) Hierdurch wurde eindeutig bewiesen, daß dieses Signal nicht von den Protonen der Verb. LIVa herrührt. Das Erscheinen des Singletts bei 5,08 ppm beweist, daß die Methylgruppe an den Stickstoff getreten ist.

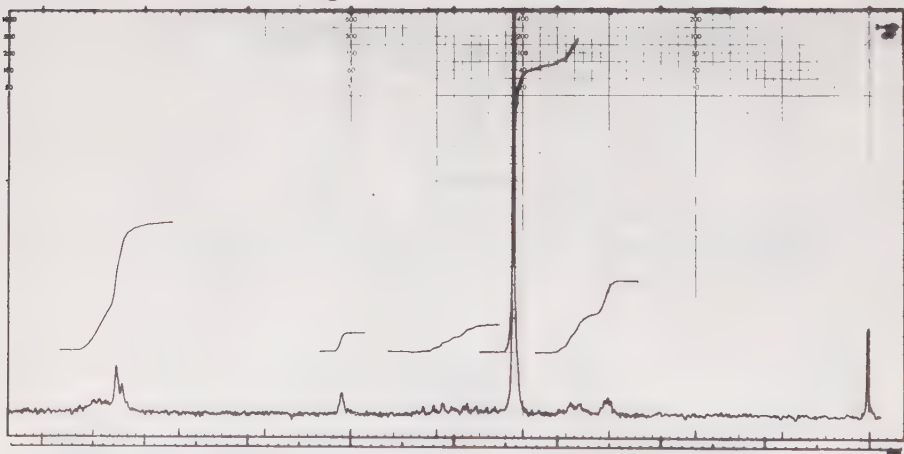


Abb. 6

Kernresonanzspektrum von LIVa in DMSO (wasserhaltig)

Um auch von einer anderen Verbindung das Signal des Wasserstoffatoms am tertiären Kohlenstoff C1 zu erhalten, wurde ein Kernresonanzspektrum von Isochroman-1-carbonsäure (IV) (Abb.7) aufgenommen, wo dieses bei 5,22 ppm erscheint.

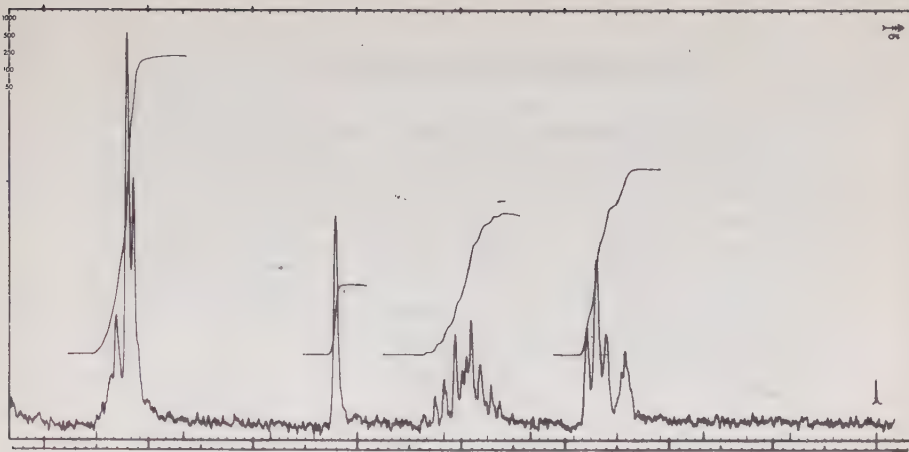
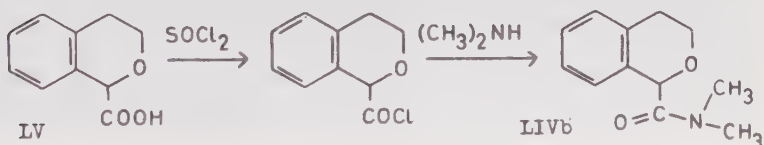


Abb. 7

Kernresonanzspektrum von Isochroman-1-carbonsäure (IV)

Über das Isochroman-1-carbonsäurechlorid versuchte ich nun weiter zu N-disubstituierten Amiden zu gelangen. Die Carbonsäure wurde mittels Thionylchlorid ins Säurechlorid übergeführt und anschließend mit Dimethylamin zu N-Dimethyl-isochromancarbonsäureamid (LIVb) umgesetzt.

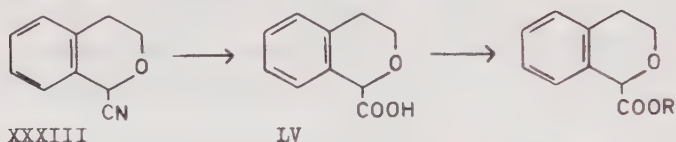


Versucht habe ich nicht, aus den basischen Nitrilen N-substituierte Amide zu erhalten; der Weg über das Säurechlorid scheint hier nicht möglich, da Zyklisierungen zu Pyrrolidonringen wahrscheinlicher sind<sup>41)</sup>.

41) R.B.Moffett u. B.D.Aspergren, J.Amer.chem.Soc. 79, 4457 (1957)

# Carbonsäuren und Ester

Um zu Carbonsäuren zu kommen, verseifte ich die Nitrile. Zunächst setzte ich das unsubstituierte 1-Cyanisochroman (XXXIII) um, indem ich mit Salzsäure hydrolysierte, und erhielt die schon bekannte Säure (LV)<sup>23)</sup>. Aus der Säure stellte ich die ebenfalls bekannten Methyl- und Äthylester (LVI) (LVII) her<sup>23)</sup>.



LVI : R= CH<sub>3</sub>

LVII : R= C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

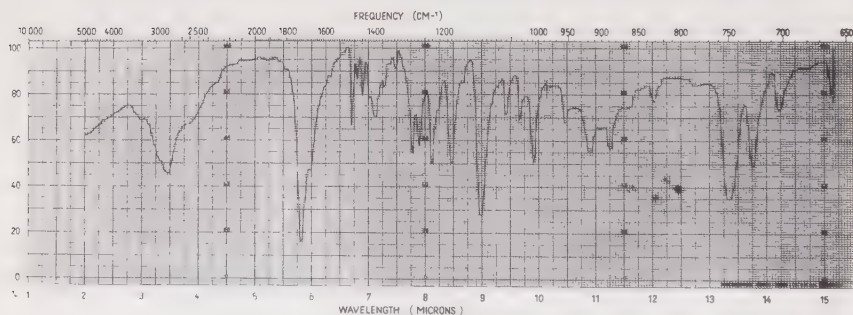
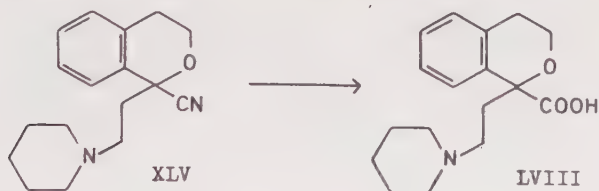


Abb. 8

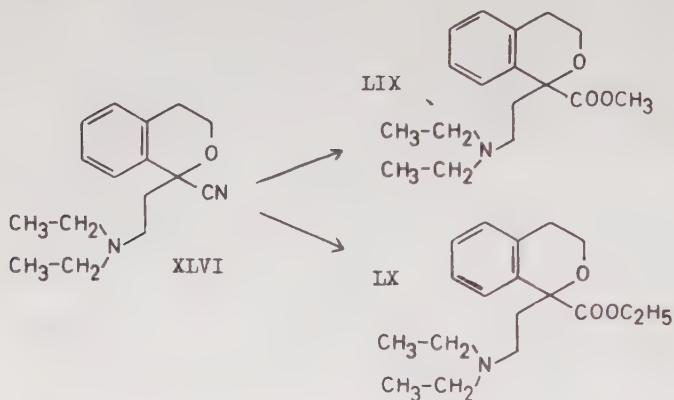
IR-Spektrum von LV

Da zu erwarten war, daß das tertiäre Nitril schwieriger angegriffen würde, wandte ich bei der Umsetzung des 1-Diäthylaminoäthyl-1-cyan-isochromans (XLVI) 48-prozentigen Bromwasserstoff an. Doch scheint hierbei die Substanz zerstört zu werden. Bei der Stickstoffbestimmung wurden je nach Einwirkungsdauer 118 - 140 % d.Th. gefunden, was darauf hinweist, daß der Stickstoff der basischen Seitenkette ebenfalls angegriffen worden war. Mehrtägige Einwirkung bei niedriger Temperatur, führte dagegen zu keiner Reaktion. Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure lieferte einen Hydrolysewert von 93 % d.Th.. Die freien Säuren konnten nur in einem einzigen Fall gefaßt werden. Ausgehend vom 1-Piperidinoäthyl-1-cyan-isochroman (XLV) isolierte ich 1-Piperidinoäthyl-isochroman-1-carbonsäure (LVIII). Der Versuch konnte nicht reproduziert oder auf andere quaternierte Nitrilverbindungen übertragen werden.

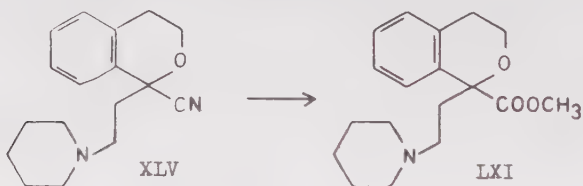


Deshalb setzte ich nach vorsichtigem Abdampfen der Salzsäure im Vakuum das trockene Rohprodukt zum entsprechenden Ester um und bewies damit, daß die freie Säure entstanden sein mußte. Ausgehend vom 1-Diäthylaminoäthyl-1-cyan-isochroman (XLVI) erhielt ich nach Umsetzung mit

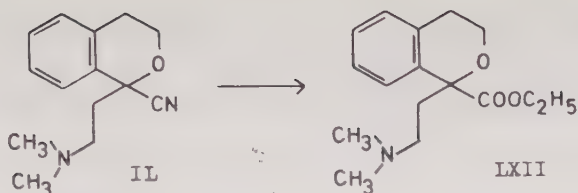
Diazomethan den Methylester (LIX). Erhitzte ich mit Äthanol in saurer Lösung, so war der Äthylester (LX) zu gewinnen.



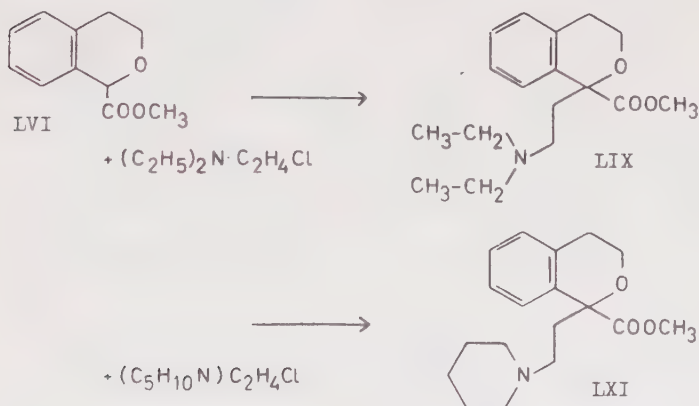
Entsprechend erhielt ich aus XLV mit Diazomethan 1-Piperidinoäthyl-isochroman-1-carbonsäure-methylester (LXI)



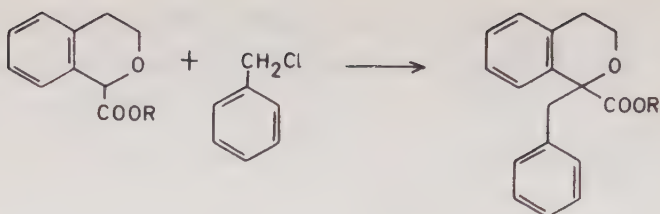
und aus II 1-Dimethylaminoäthyl-isochroman-1-carbonsäure-äthylester (LXII) beim Erhitzen mit Äthanol in saurer Lösung.



Ein anderer Weg führt zu den gleichen Verbindungen über Isochroman-1-carbonsäure-ester, die aminoalkyliert werden können. Hierbei mußte man besonders vorsichtig sein, da die Möglichkeit einer Spaltung bestand. Trotzdem gelang es, aus Isochroman-1-carbonsäure-methylester (LVI) und  $\beta$ -Chloräthyl-diäthylamin den vorher schon über das Nitril gewonnenen Ester (LIX) zu erhalten. Mit  $\beta$ -Piperidinoäthylchlorid gelangte ich ebenfalls zu dem oben aus dem entsprechenden Nitril hergestellten Carbonsäure-methylester LXI.



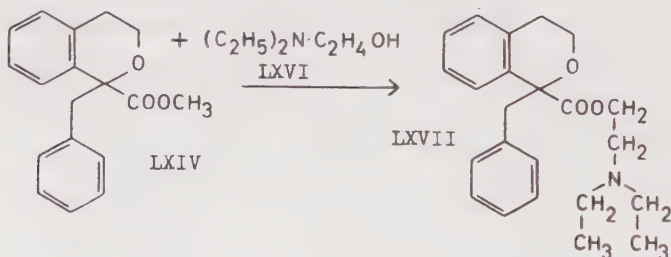
Außerdem stellte ich auf diese Weise die nichtbasischen 1-Benzyl-isochroman-1-carbonsäure-methyl- und äthylester (LXIV) (LXV) her.



LXIV : R = CH<sub>3</sub>

LXV : R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

Nun führte ich durch Umesterung mit Diäthylamino-äthylalkohol (LXVI) eine basische Gruppe in die Esterkomponente ein und erhielt so 1-Benzyl-isochroman-1-carbonsäure-diäthylaminoäthylester (LXVII).

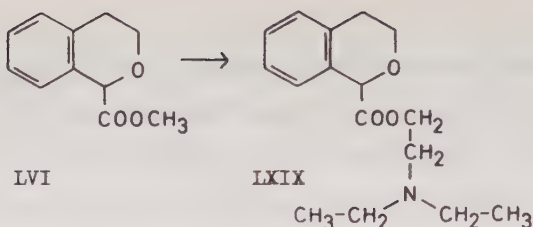


Als gute Parasympathicolytika sind viele basisch substituierte Ester schon lange bekannt. Der älteste ist Atropin. Erwähnt muß hier auch das Novocain werden, das durch die Veresterung mit Diäthylaminoäthanol seine guten Eigenschaften für die Infiltrationsanästhesie bekommt<sup>42)</sup> und bis heute, seit 60 Jahren, das wichtigste injizierbare Lokalanästheticum geblieben ist. Als kompetitive Antagonisten des an den Nervenendigungen freigesetzten Acetylcholins<sup>43)</sup>

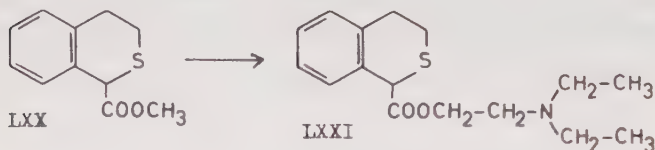
42) A. Einhorn, Liebigs Ann. Chem. 371 / 125, 131, 162 (1909)

43) D. Nachmannson, Chemical and molecular Basis of Nerve Activity Academic Press, London u. New York (1955)





Die Reaktion übertrug ich auch auf das Schwefelanalogen Isothiochroman-1-carbonsäure-methylester (LXX), dessen Diäthylaminoäthylester (LXXI) ich synthetisieren konnte.



### Ketone

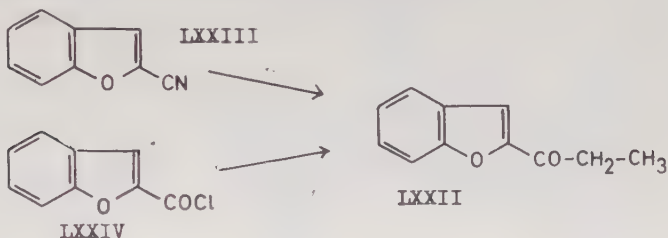
Um zu Ketonen zu gelangen, deren pharmakologische Beziehung zum Polamidon nach dem Vorhergesagten offensichtlich ist, behandelte ich die Nitrile mit Grignardreagenzien. Beim Durchsehen der Literatur fand ich eine Reihe von entsprechenden Umsetzungen mit ähnlich gebauten Nitrilen<sup>46) 47) 7)</sup>.

So beschrieb H.Normant<sup>46)</sup> 1942 die Darstellung von 2-(Propionyl-1)-benzofuran (LXXII) aus Benzofuronitril (LXXIII) mit Äthylmagnesiumbromid. Die Reaktion lieferte die gute Ausbeute von 80 % d.Th.. Die gleiche Verbindung stellte er auch aus o-Cumarilsäurechlorid (LXXIV) her.

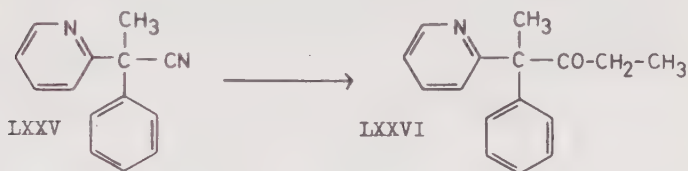
46) H.Normant, Ann.chim. (11) 17 / 335 (1942)

47) L.Panizzon, Helv.chim.Acta 29 / 324 (1946)

Hier wandte er Äthyl-zink-bromid an und erhielt die Substanz nur in 24-prozentiger Ausbeute.



L. Panizzon<sup>47)</sup> setzte 1-Phenyl-1-methyl-1-( $\alpha$ -pyridyl-acetonitril) (LXXV) mit Äthylmagnesiumbromid zum 1-Phenyl-1-( $\alpha$ -pyridyl)-diäthylketon (LXXVI) um.



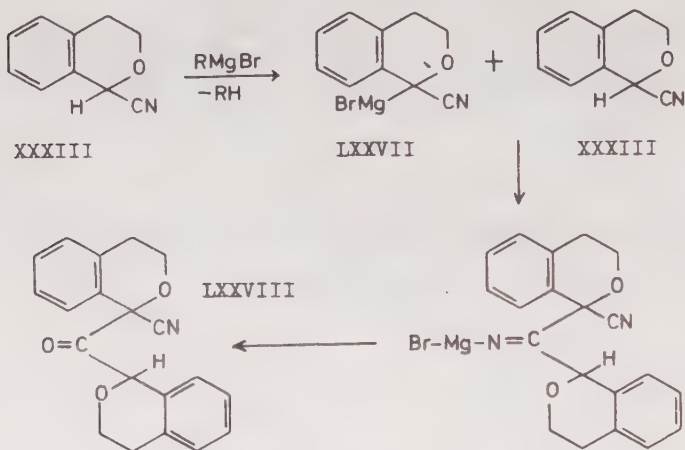
Bei der schon erwähnten Polamidonsynthese wird das Nitril XXXII mittels Äthylmagnesiumbromid unter energischen Bedingungen ( $135^{\circ}\text{C}$  / 3 Std.) in das Ketimin übergeführt und anschließend mit 2n-Salzsäure 1/2 Stunde lang zum Keton (V) hydrolysiert<sup>7)</sup> (s.S. 23).

Ich benutzte für meine Umsetzungen das aliphatische Grignardreagens Äthylmagnesiumbromid. Dieses soll bessere Ergebnisse liefern als aromatische Verbindungen<sup>48)</sup>.

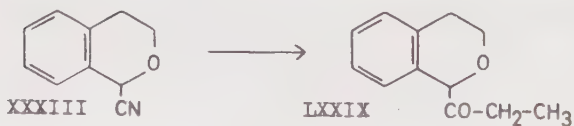
Der Versuch mit 1-Cyan-isochroman (XXXIII) führte zunächst zu einem stickstoffhaltigen Produkt, dessen Stickstoffgehalt auf ein dimeres Keton (LXXVIII) hinweist.

48) S.F. Birch, J. Amer. chem. Soc. 71, 1362 (1949)

Das Äthylmagnesiumbromid hat wahrscheinlich am beweglichen  $\alpha$ -Wasserstoffatom angegriffen und die entstandene metall-organische Verbindung (LXXVII) hat sich mit weiterem Nitril umgesetzt.



Ein wiederholter Versuch mit überschüssigem Grignard-reagens führte dann zum gewünschten Keton (LXXIX).



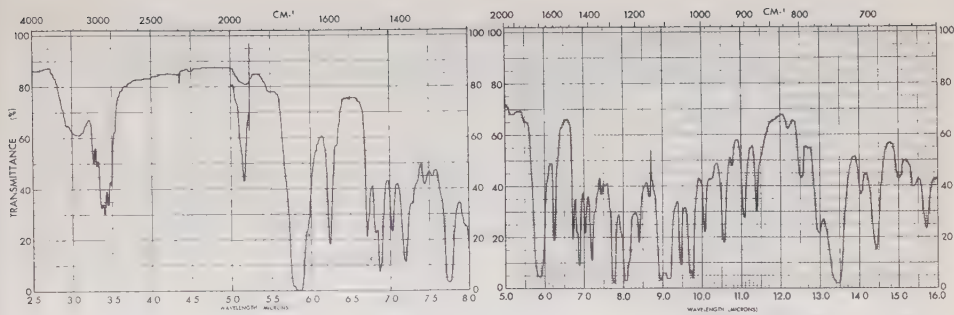
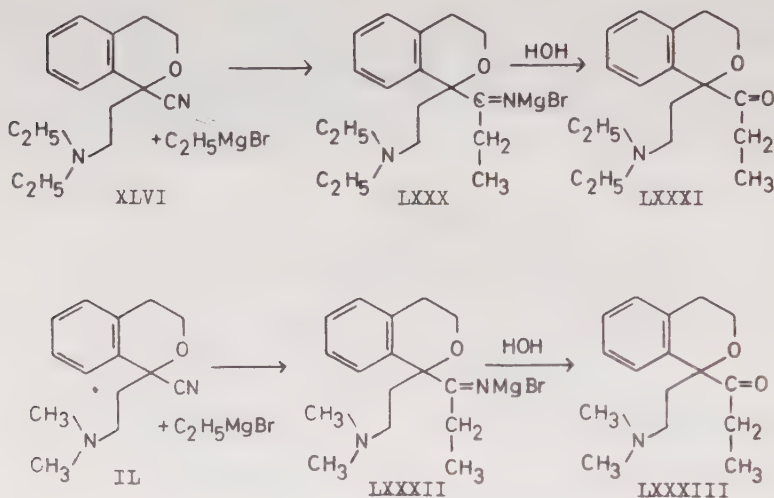


Abb. 9  
IR-Spektrum von LXXIX

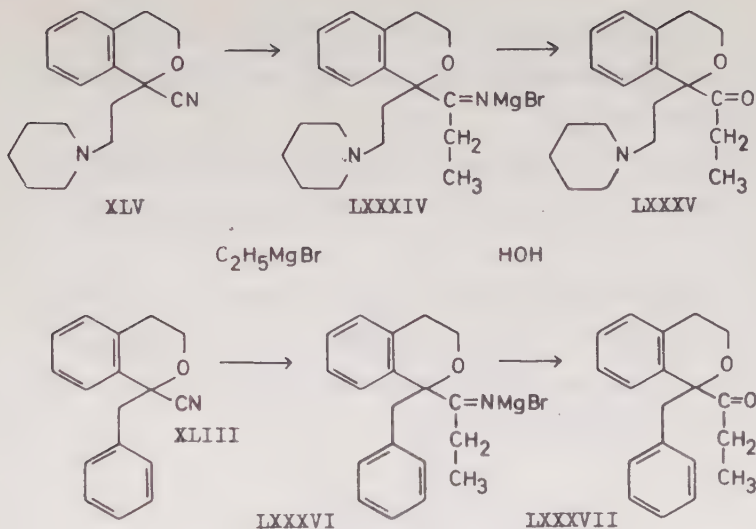
In der angestrebten Richtung verlief die Reaktion auch bei den tertiären Nitrilen, die kein  $\alpha$ -ständiges Wasserstoffatom besitzen. Hier wirkte sich aber die sterische Hinderung des Nitrils durch die Reste am quaternierten Kohlenstoffatom ungünstig aus. (vgl. Polamidonsynthese<sup>7)</sup>) Deshalb mußte ich, nachdem das Grignardreagens im Überschuß zugegeben worden war, die Reaktionsmischung nach Abdestillieren des Äthers in Toluol etwa 10 - 12 Stunden auf 100° C erhitzen. Auch die Zerlegung des Reaktionsproduktes mit Salzsäure ist sehr erschwert und verläuft nur bis zum Ketimid, welches anschließend noch 40 Stunden lang mit konzentrierter Salzsäure hydrolysiert werden mußte.

Ich synthetisierte aus 1-Diäthylaminoäthyl-1-cyanisochroman (XLVI) auf diese Weise 1-Diäthylaminoäthyl-1-propionyl-isochroman (LXXXI) als farbloses, klares Öl, das bei 70° C / 0,01 Torr siedete, in einer Ausbeute von

58 % d.Th. und aus 1-Dimethylaminoäthyl-1-cyan-isochroman (IL) das entsprechende Keton (LXXXIII) in 42-prozentiger Ausbeute.



In nur 23-prozentiger Ausbeute erhielt ich Piperidinoäthyl-1-propionyl-isochroman (LXXXV) aus XLV, während ich 1-Benzyl-1-propionyl-isochroman (LXXXVII) mit 88 % d.Th. gewinnen konnte. Alle Ketone sind klare und farblose Öle.



### Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Reihe von Derivaten des Isochromans (VII) hergestellt, die ein vierfach substituiertes Kohlenstoffatom besitzen. Dadurch ist eine Beziehung zu einer großen Klasse z.T. hochwirksamer Arzneistoffe hergestellt. Unter dem Gesichtspunkt, daß meist nur bestimmte Gruppen oder Gruppenanordnungen innerhalb der Moleküle für die pharmakologische Wirkung verantwortlich sind, wurden im Hinblick auf schon bekannte Arzneistoffe aus der Vielzahl der Variationsmöglichkeiten diejenigen bevorzugt, welche außer dem quaternisierten Kohlenstoffatom noch eine tertiäre Aminogruppe,

eine Säureamidgruppe, eine Estergruppe mit oder ohne basische Alkoholkomponente, sowie schließlich eine Keto-  
gruppe enthalten.

Es wurde gezeigt, daß der günstigste Weg zu diesen Verbindungen im allgemeinen über das 1-Cyan-isochroman geht.

Einzelne der genannten Präparate sind bereits pharmakologisch geprüft worden. Sie zeigen zum Teil spasmolytische Wirkung in gleicher Weise und Stärke wie Papaverin, zum Teil hustenstillende Wirkung.

## Praktischer Teil

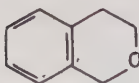


## Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                        | Seite |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Isochroman (VII)                                                                                       | 53    |
| 1-Methyl-isochroman (XIV)                                                                              | 54    |
| Umsetzung von 1-Methyl-isochroman (XIV) mit Chlor                                                      | 55    |
| 1-Brom-isochroman (XXIII)                                                                              | 56    |
| 1-Phenyl-isochroman (XV)                                                                               | 57    |
| o-(2-Cyanäthyl)-benzophenon (XXVII)                                                                    | 58    |
| 1-Cyan-isochroman (XXXIII)                                                                             | 59    |
| 1-Allyl-1-cyan-isochroman (XLII)                                                                       | 60    |
| 1-Benzyl-1-cyan-isochroman (XLIII)                                                                     | 61    |
| 1-Piperidinoäthyl-1-cyan-isochroman (XLV)                                                              | 62    |
| 1-Diäthylaminoäthyl-1-cyan-isochroman (XLVI)                                                           | 64    |
| 1-Dimethylaminoäthyl-1-cyan-isochroman (IL)                                                            | 65    |
| Isochroman-1-carbonsäure-amid (LI)                                                                     | 66    |
| 1-Diäthylaminoäthyl-isochroman-1-carbonsäure-amid-hydrochlorid (LII) mit Wasserstoffperoxid            | 67    |
| 1-Diäthylaminoäthyl-isochroman-1-carbonsäure-amid-hydrochlorid (LII) durch Hydrolyse mit Schwefelsäure | 68    |
| 1-Dimethylaminoäthyl-isochroman-1-carbonsäure-amid-hydrochlorid (LIII)                                 | 68    |
| N-Monomethyl-isochroman-1-carbonsäureamid (LIVa)                                                       | 69    |
| N-Dimethyl-isochroman-1-carbonsäureamid (LIVb)                                                         | 70    |
| Isochroman-1-carbonsäure (LV)                                                                          | 71    |
| Isochroman-1-carbonsäure-methylester (LVI)                                                             | 72    |
| Isochroman-1-carbonsäure-äthylester (LVII)                                                             | 73    |
| Bestimmung des Hydrolysewertes bei der Hydrolyse der substituierten 1-Cyan-isochromane                 | 73    |
| Hydrolyse von 1-Piperidinoäthyl-1-cyan-isochroman (XLV)                                                | 75    |

|                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1-Diäthylaminoäthyl-isochroman-1-carbonsäure-methylester (LIX) aus 1-Diäthylaminoäthyl-1-cyan-isochroman | 75 |
| 1-Diäthylaminoäthyl-isochroman-1-carbonsäure-methylester (LIX) aus Isochroman-1-carbonsäure-methylester  | 77 |
| 1-Diäthylaminoäthyl-isochroman-1-carbonsäure-äthylester (LX)                                             | 78 |
| 1-Piperidinoäthyl-isochroman-1-carbonsäure-methylester (LXI) aus 1-Piperidinoäthyl-1-cyan-isochroman     | 79 |
| 1-Piperidinoäthyl-isochroman-1-carbonsäure-methylester (LXI) aus Isochroman-1-carbonsäure-methylester    | 80 |
| 1-Dimethylaminoäthyl-isochroman-1-carbonsäure-äthylester (LXII)                                          | 80 |
| 1-Benzyl-isochroman-1-carbonsäure-methylester (LXIV)                                                     | 81 |
| 1-Benzyl-isochroman-1-carbonsäure-äthylester (LXV)                                                       | 82 |
| 1-Benzyl-isochroman-1-carbonsäure-diäthylamino-äthylester (LXVII)                                        | 83 |
| 1-Dimethylaminoäthyl-isochroman-1-carbonsäure-diäthylaminoäthylester (LXVIII)                            | 84 |
| Isochroman-1-carbonsäure-diäthylamino-äthylester (LXIX)                                                  | 85 |
| 1-Chlor-isothiochroman                                                                                   | 87 |
| 1-Cyan-isothiochroman                                                                                    | 87 |
| Isothiochroman-1-carbonsäure                                                                             | 88 |
| Isothiochroman-1-carbonsäure-methylester (LXX)                                                           | 88 |
| Isothiochroman-1-carbonsäure-diäthyl-aminoäthylester (LXXI)                                              | 89 |
| 1-Propionyl-isochroman (LXXIX)                                                                           | 90 |
| 1-Diäthylaminoäthyl-1-propionyl-isochroman (LXXXI)                                                       | 91 |
| 1-Dimethylaminoäthyl-1-propionyl-isochroman (LXXXIII)                                                    | 93 |
| 1-Piperidinoäthyl-1-propionyl-isochroman (LXXXV)                                                         | 94 |
| 1-Benzyl-1-propionyl-isochroman (LXXXVII)                                                                | 95 |

Isochroman (VII) <sup>13)</sup>



In eine gut gerührte Mischung von 244 g  $\beta$ -Phenyl-äthanol (2 Mol) und 75 g Paraformaldehyd (2,5 Mol) wird unter Eiskühlung in schneller Blasenfolge Chlorwasserstoffgas eingeleitet, welches zunächst rasch absorbiert wird. Nach etwa 2 Stunden hat sich der Paraformaldehyd vollständig gelöst, und es haben sich zwei Schichten gebildet. Nun wird die Kühlung entfernt und der Chlorwasserstoffstrom verringert. Die Zyklisierung des intermediär entstandenen Chlormethyl- $\beta$ -phenyläthyläthers geht unter Selbsterwärmung auf 30-35° C vor sich. Nach 6-stündigem weiteren Rühren ist die wäßrige Schicht verschwunden.

Am nächsten Tag wird der Chlorwasserstoff z.T. durch Evakuieren entfernt. Anschließend wird eine Lösung von 100 g Natriumhydroxid in 500 ml Wasser zugesetzt und am Rückflußkühler 2 Stunden bei Siedetemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Öl abgetrennt, ausgeäthert und mit Calciumchlorid getrocknet. Nach Verdampfen des Äthers erhält man durch Vakuumdestillation bei 87-88,5° C/10 Torr ein klares, farbloses Öl. Ein Nachlauf geht bei nochmaliger Destillation innerhalb der angegebenen Temperatur über.

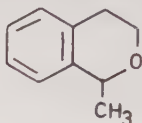
$$n_D^{20} = 1,5450$$

$$n_D^{22} = 1,5440$$

Schmp. +3° C

Ausbeute: 255 g (96 % d.Th.)

1-Methyl-isochroman (XIV) <sup>13)</sup>



In einem 1 l-Dreihalskolben, der mit einem KPG-Rührer, Gaszu- und -ableitung versehen ist, wird zu einer Mischung von 244,3 g  $\beta$ -Phenyläthanol und 100 g Paraldehyd 4 Stunden lang unter Rühren ein kräftiger Chlorwasserstoff-Strom eingeleitet, wobei man mit Eis kühlt. Anschließend wird noch 3 Stunden bei Zimmertemperatur, 2 Stunden bei 40° C und schließlich 1 Stunde bei 70° C gerührt.

Die entstandene dunkle Masse wird im Vakuum destilliert. Die Fraktion 90°-110° C / 12 Torr besteht aus einem Gemisch von 1-Methyl-isochroman und  $\beta$ -Phenyläthanol. Zur Abtrennung von letzterem erhitzt man mit 12 g Natrium auf 180° C unter Stickstoffatmosphäre, bis die Gasentwicklung beendet ist.

Bei der anschließenden Vakuumdestillation über eine Vigreux-Kolonne erhält man das reine 1-Methyl-isochroman bei 94 - 97° C / 12 Torr als klare, farblose Flüssigkeit.

$$n_D^{20} = 1,5358$$

Ausbeute = 133 g (45 % d.Th.)

Umsetzung von 1-Methyl-isochroman (XIV) mit Chlor

20,0 g trockenes Chlor werden in einer Kältefalle kondensiert. Diese ist mit einem 3-Halskolben verbunden, der mit Rührer, Innenthermometer, Gasein- und -ableitungsröhr versehen ist, und in dem sich 40,0 g 1-Methyl-isochroman befinden. Der Kolben wird in einem CO<sub>2</sub>-Methanolbad auf etwa -35° C Innentemperatur gehalten. Am Kolben wird außerdem eine UV-Lampe angebracht. Unter Rühren und UV-Bestrahlung wird mit der Chlorierung begonnen, indem man einen trockenen Stickstoffstrom langsam durch das verflüssigte Chlor leitet. Das Einsetzen der Reaktion ist mit Anstieg der Innentemperatur verbunden. Die Temperatur soll jedoch nicht über -30° C ansteigen.

Nach Beendigung der Reaktion nach etwa 5-6 Stunden wird sofort am Vakuum über eine Kolonne fraktioniert. Bei 105° C / 15 Torr geht zunächst unverändertes 1-Methylisochroman über.  $n_D^{20} = 1,5358$

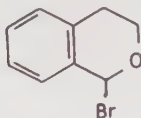
Die Fraktion 175-177,5° C / 15 Torr lieferte 10,0 g einer klaren, farblosen Flüssigkeit, welche sich unter Gelb- bis Braunfärbung zersetzte.  $n_D^{21} = 1,6023$

313,4 mg Subst.      27,9 ml 0,1 n AgNO<sub>3</sub>  
ber. (Monochlorderivat) 17,2 ml 0,1 n AgNO<sub>3</sub>  
                                 (Dichlorderivat) 28,8 ml 0,1 n AgNO<sub>3</sub>

Zu einem Teil des undestillierten Rohproduktes wurde fein verriebenes Quecksilber-II-cyanid gegeben. Die Mischung

färbt sich rot. Nach 1/2-stündigem Erhitzen auf dem Wasserbad wird mit Benzol / Aceton extrahiert, mit gesättigter Natriumchloridlösung ausgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird bei 0,01 Torr abdestilliert. Bei 30° C ging unverändertes 1-Methyl-isochroman über, bei 85° C eine farblose Flüssigkeit, die sich rasch rotbraun färbt und keinen Stickstoff enthält.

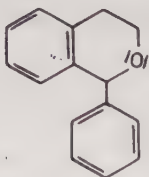
1-Brom-isochroman (XXIII) 13)



In einem 500 ml Dreihalskolben, der an einen KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler angeschlossen ist, wird eine Mischung von 40 g Isochroman in 240 ml Tetrachlorkohlenstoff unter UV-Bestrahlung tropfenweise mit 48,0 g Brom versetzt. Man gibt zunächst 10-15 Tropfen zu und wartet das Anspringen der Reaktion ab. Alsdann wird das restliche Brom entsprechend der Reaktionsgeschwindigkeit zugetropft.

Das Lösungsmittel wird im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur entfernt und das Rohprodukt weiter umgesetzt.  
Ausbeute: etwa 70,0 g Rohprodukt

1-Phenyl-isochroman (XV) <sup>13)</sup>



30 g Isochroman werden in 200 ml trockenem Benzol in einem 500 ccm-Dreihalskolben, der an einen KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler angeschlossen ist, innerhalb von 15 Minuten mit 36 g Brom im UV-Licht bromiert. Entstandener Bromwasserstoff wird anschließend unter Kühlung mit 18 ml trockenem Pyridin gebunden. Die Mischung wird innerhalb von 5 Minuten durch ein weites Faltenfilter in eine auf 0° C gekühlte und kräftig gerührte Grignardlösung gegeben, die vor Beginn der Bromierung aus 52 g Brombenzol und 8 g Magnesium in 150 ml absolutem Äther hergestellt worden ist. Anschließend wird kurz auf dem Wasserbad erwärmt und mit Salzsäure-Eis zerlegt. Bei Vakuumdestillation scheidet die Fraktion 135°-170° C / 7 Torr 13,5 g 1-Phenyl-isochroman aus, welches aus verdünntem Alkohol umkristallisiert wird.

Schmp. 89° C      Ausbeute: 13,5 g (29 % d.Th.)

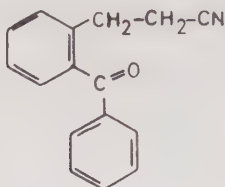
C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O      (210,28)

3,697 mg Subst.    11,594 mg CO<sub>2</sub>    2,220 mg H<sub>2</sub>O

Ber.:    C 85,68      H 6,71

Gef.:    C 85,58      H 6,27

o-(2-Cyanäthyl)-benzophenon (XXVII)



a) Herstellung von XXVI

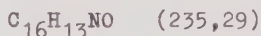
In einem 250 ml-Dreihalskolben, der an einen KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler angeschlossen ist, werden 5 g 1-Phenyl-isochroman in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Unter UV-Bestrahlung werden 3,8 g Brom zuge tropft. Zunächst werden etwa 10 Tropfen zugefügt, dann der Rührer in Gang gesetzt. Die Reaktion springt nach 1-5 Minuten an. Unter schwacher Erwärmung wird das Brom dann im Verbrauchstempo zugetropft. Anschließend läßt man 10 Minuten weiterrühren. Der entstandene Bromwasserstoff und das Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt, und das Rohprodukt wird weiter umgesetzt.

b) Zu dem nach a) erhaltenen Rohprodukt werden in einem Becherglas 6 g fein verriebenes Quecksilbercyanid gegeben und so lange auf dem Wasserbad erhitzt, bis sich die Mischung grün färbt. Dann erhitzt man noch eine Stunde. Anschließend wird mit Benzol/Aceton extrahiert. Die organische Phase wird zur Lösung überschüssigen Quecksilbercyanids mit gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und nach Entfernung des

Lösungsmittels im Rotationsverdampfer im Vakuum fraktioniert. Man erhält bei einer Luftbadtemperatur von 140-150° C / 0,01 Torr ein gelbes Öl mit der Brechung  $n_D^{21} = 1,5896$ .

Ausbeute: 4,0 g (72 % d.Th.)

Schmelzpunkt des Oxims: 215°-218° C



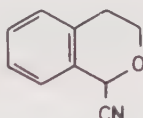
3,947 mg Subst.      11,934 mg CO<sub>2</sub>      1,999 mg H<sub>2</sub>O .

2,044 mg Subst.      97 ml N<sub>2</sub> bei 27,6° C und 736 Torr

Ber.: C 81,70      H 5,57      N 5,95

Gef.: C 82,51      H 5,67      N 5,22

1-Cyan-isochroman (XXXIII)

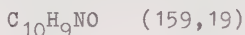


Zu 120,0 g 1-Brom-isochroman-Rohprodukt, welches sich in einem großen Becherglas befindet, wird vorsichtig unter Umrühren und in kleinen Portionen 180,0 g fein verriebenes Quecksilber-II-cyanid gegeben. Die Reaktion setzt plötzlich und oft heftig ein unter Blaugrün- bis Schwarzfärbung. Die Reaktionsmischung wird noch eine halbe Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Erkalten wird die Masse mit Benzol/Aceton extrahiert. Die organische Phase wird zur Lösung überschüssigen Quecksilber-II-cyanids mehrmals mit gesättigter Natriumchloridlösung ausgeschüttelt, über

Natriumsulfat getrocknet, und der Rückstand nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum fraktioniert. Bei 98°-100° C geht unverändertes Isochroman über, 1-Cyan-isochroman bei 156-158° C. Ausbeute: 31,0 g (48 % d.Th.)

$$n_D^{21} = 1,5431$$

Die klare und farblose Flüssigkeit erstarrt. Die Kristalle haben nach Umkristallisieren aus Methanol einen Schmelzpunkt von 44° C.



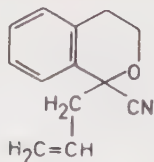
3,140 mg Subst.    8,684 mg CO<sub>2</sub>    1,552 mg H<sub>2</sub>O

3,230 mg Subst.    0,262 ml N<sub>2</sub> bei 737,5 Torr und 26,90° C

Ber.: C 75,44    H 5,70    N 8,80

Gef.: C 75,47    H 5,53    N 8,96

1-Allyl-1-cyan-isochroman (XLII)



Zu einer auf etwa 60° C erwärmten Lösung von 1,7 g 1-Cyan-isochroman in wasserfreiem Benzol werden 0,5 g Natriumamid und 1,5 g Allylbromid in trockenem Benzol langsam zugetropft. Die Mischung reagiert heftig unter

Ammoniak-entwicklung. Die Mischung wird noch 6 Stunden auf der gleichen Temperatur gehalten. Man hydrolysiert mit Wasser und trennt die Benzolphase ab, die anschließend mit verd. Salzsäure gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet wird. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand bei 0,01 Torr destilliert. Bei  $35^{\circ}$  -  $40^{\circ}$  C geht ein farbloses Öl über, welches bald erstarrt. Nach Umkristallisieren aus Methanol erhält man farblose Kristalle vom Schmelzpunkt  $51-54^{\circ}$  C.

Der Mischschmelzpunkt mit 1-Cyan-isochroman ergibt eine Depression auf  $23-26^{\circ}$  C.

Ausbeute: 1,0 g ( 47% d. Th. )



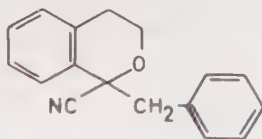
3,560 mg Subst.    10,130 mg  $CO_2$     2,043 mg  $H_2O$

4,741 mg Subst.    0,304 ml  $N_2$  bei  $27,5^{\circ}$  C und 733,5 Torr

Ber.: C 78,36    H 6,58    N 7,03

Gef.: C 77,65    H 6,42    N 7,02

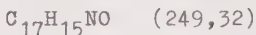
1-Benzyl-1-cyan-isochroman ( XL III )



5,5 g 1-Cyan-isochroman werden in 20 ml wasserfreiem Benzol gelöst und in einen 3-tubulierten Kolben gebracht,

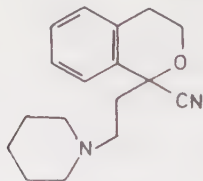
der mit einem Tropftrichter, KPG-Rührer und einem Rückflußkühler versehen ist. Zu der auf 70° C erhitzten Lösung wird langsam die kalte Mischung von 1 Mol Natriumamid (Suspension in Benzol) und 1 Mol Benzylchlorid zuge-  
tropft. Es entwickelt sich stürmisch Ammoniak. Die Lösung färbt sich dunkelbraun. Nach ca. 5 Stunden findet keine Gasentwicklung mehr statt. Man hydrolysiert mit Wasser, trennt ab und schüttelt anschließend mit etwas verdünnter Salzsäure aus. Nach Verdampfen des Lösungsmittels erhält man eine feste, in Äther unlösliche Substanz, welche aus Äthanol umkristallisiert farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 118,5° C liefert.

Ausbeute: 5,3 g (64 % d.Th.)



|                 |                                                  |                           |
|-----------------|--------------------------------------------------|---------------------------|
| 4,997 mg Subst. | 14,894 mg CO <sub>2</sub>                        | 2,754 mg H <sub>2</sub> O |
| 3,982 mg Subst. | 0,203 ml N <sub>2</sub> bei 731 Torr und 25,6° C |                           |
| Ber.: C 81,93   | H 6,07                                           | N 5,63                    |
| Gef.: C 81,34   | H 6,17                                           | N 5,61                    |

1-Piperidinoäthyl-isochroman-1-nitril (XLV) 23)



In einem 100 ml Dreihalskolben werden 3,2 g 1-Cyanoisochroman in 20 ml trockenem Benzol unter Erwärmen auf etwa 70° C gelöst. Dazu werden gleichzeitig 2,9 g Piperidinoäthylchlorid-(2) und 2,4 g Natriumamidsuspension (0,72 g Natriumamid) in je 10 ml trockenem Benzol langsam zugetropft. Das Gemisch bleibt 4 Stunden bei schwachem Sieden und Rühren. Nach Erkalten wird mit 20-30 ml Wasser vorsichtig hydrolysiert. Aus der Benzolphase wird die Base mit 12,5-prozentiger Salzsäure extrahiert. Daraus wird diese mit Alkalihydroxid in Freiheit gesetzt und ausgeäthert. Nach Trocknen über Natriumhydroxid wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand bei 0,01 Torr destilliert.

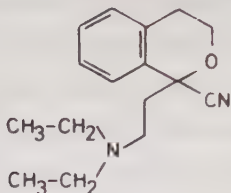
Bei einer Siliconbadtemperatur von 115-120° C geht ein klares, farbloses Öl über.

Ausbeute: 2,7 g (39 % d.Th.)

$$n_D^{20} = 1,5310$$

Ein Teil des Produktes wird in Äther gelöst und durch Einleiten von Chlorwasserstoff als Hydrochlorid ausgefällt. Nach Umkristallisieren aus Äthanol erhält man Kristalle vom Sp. 241-242° C.

1-Diäthylamino-äthyl-1-cyan-isochroman (XLVI) <sup>23)</sup>



In einem 100 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Claisenauflsatz, 2 Tropftrichtern und Rückflußkühler, werden 6 g 1-Cyan-isochroman in 50 ml wasserfreiem Benzol gelöst und auf etwa 50° C erwärmt. Anschließend wurden gleichzeitig 1,5 g Natriumamid als Suspension in trockenem Benzol und 7 g Diäthylaminoäthylchlorid, beides mit Benzol vermischt, zugetropft. Nach 4-stündigem schwachen Sieden auf dem Wasserbad wird nach Erkalten vorsichtig mit 20-30 ml Wasser hydrolysiert. Aus der Benzolphase wird die Base mit 12,5-prozentiger Salzsäure extrahiert und nach Zugabe von Alkalihydroxid in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen über Natronlauge wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand bei 0,01 Torr destilliert.

Bei einer Luftbadtemperatur von 80° bis 90° C geht die Base als klares und farbloses Öl über.

Ausbeute: 7,6 g (78 % d.Th.)  $n_D^{20}$  : 1,5047

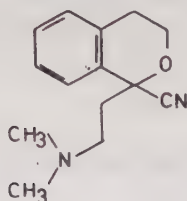


124,7 mg Subst.

Ber.: 4,81 ml 0,1 n HCl

Gef.: 4,80 " " "

1-Dimethylaminoäthyl-isochroman-1-nitril (II)

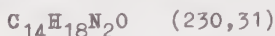


In einem 100 ml Dreihalskolben, der an zwei Tropftrichter, einen Rückflußkühler und KPG-Rührer angeschlossen ist, werden 2,8 g Isochroman-1-nitril in 25 ml trockenem Benzol gelöst unter Erwärmung auf ca. 60° C. Dazu läßt man gleichzeitig langsam unter Feuchtigkeitsabschluß 2,3 g 30-prozentiger Natriumamidsuspension in 10 ml trockenem Benzol und 3 g Dimethylaminoäthylchlorid in ebenfalls 10 ml trockenem Benzol zutropfen. Unter ständigem Rühren bleibt die Mischung 4 Stunden bei schwachem Sieden stehen. Nach Erkalten wird mit 30 ml Wasser vorsichtig hydrolysiert. Aus der Benzolphase wird die Base mit 12,5-prozentiger Salzsäure extrahiert, mit Natronlauge freigesetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumhydroxid und Entfernen des Lösungsmittels wird bei 0,01 Torr destilliert. Bei 80° C Badtemperatur geht eine klare, farblose Flüssigkeit über.

$$n_D^{23,5} = 1,5248$$

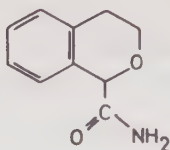
Ausbeute: 3,6 g (80 % d.Th.)

Schmelzpunkt des HCl-Salzes: 150-157° C

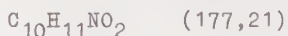


|                 |                                                    |                           |
|-----------------|----------------------------------------------------|---------------------------|
| 5,060 mg Subst. | 13,420 mg CO <sub>2</sub>                          | 3,572 mg H <sub>2</sub> O |
| 4,225 mg Subst. | 6,449 ml N <sub>2</sub> bei 743,5 Torr und 26,0° C |                           |
| Ber.: C 73,00   | H 7,88                                             | N 12,17                   |
| Gef.: C 72,37   | H 7,90                                             | N 11,87                   |

Isochroman-1-carbonsäureamid (LI)



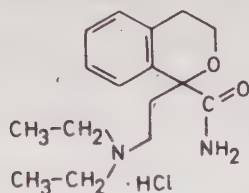
11,9 g Isochroman-1-nitril werden mit 26,5 g 30-prozentigem Wasserstoffperoxid und soviel Äthanol versetzt, daß man eine homogene Mischung erhält. Dazu werden 3,0 ml 6 n-Natronlauge gegeben. Die Reaktionswärme wird durch Außenkühlung (Eis/Kochsalz) auf höchstens 50° C gehalten. Unter Aufschäumen bildet sich ein weißer Niederschlag. Nach einstündigem Rühren wird abgesaugt und die weiße Masse mit kaltem Wasser verrührt, abermals abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen. Nach zweimaligem Umkristallisieren erhält man feine weiße Nadeln vom Schmp. 168-169° C. Ausbeute: 7,8 g (59 % d.Th.)



|                 |                                                   |                           |
|-----------------|---------------------------------------------------|---------------------------|
| 4,084 mg Subst. | 10,126 mg CO <sub>2</sub>                         | 2,313 mg H <sub>2</sub> O |
| 4,831 mg Subst. | 0,357 ml N <sub>2</sub> bei 734 Torr und 28,70° C |                           |
| Ber.: C 67,78   | H 6,26                                            | N 7,91                    |
| Gef.: C 67,73   | H 6,26                                            | N 8,07                    |

1-Diäthylaminoäthyl-isochroman-1-carbonsäureamid-  
hydrochlorid (LII)

a) mit Wasserstoffperoxid



In einem mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Thermometer versehenen 100 ml Dreihalskolben werden 2 g Diäthylaminoäthyl-isochroman-nitril und 2,65 g Wasserstoffperoxid (30 %) mit soviel Äthanol versetzt, daß eine homogene Mischung entsteht. Dazu gibt man 0,3 g 6 n-Natronlauge. Die Mischung erwärmt sich und wird nach einiger Zeit unter Umrühren langsam auf 50° C gebracht. Nach einer Stunde wird nach Erkalten mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther wird über Kaliumhydroxid getrocknet und HCl-Gas eingeleitet. Der Niederschlag wird aus Äthanol/Äther umkristallisiert. Man erhält feine weiße Nadeln vom Schmp. 221,5° C. Ausbeute: wenige Kristalle



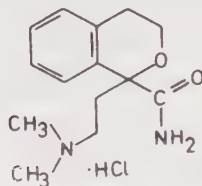
|                 |                                                    |                           |
|-----------------|----------------------------------------------------|---------------------------|
| 2,365 mg Subst. | 5,259 mg CO <sub>2</sub>                           | 1,686 mg H <sub>2</sub> O |
| 4,128 mg Subst. | 0,326 ml N <sub>2</sub> bei 741,5 Torr und 26,6° C |                           |
| Ber.:           | C 61,42      H 8,05      N 8,95                    |                           |
| Gef.:           | C 60,68      H 7,98      N 8,78                    |                           |

b) mit Schwefelsäure

1,0 g Diäthylaminoäthyl-isochroman-nitril wird in 2,0 g 80-90-prozentiger Schwefelsäure 4 Stunden lang auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Erkalten wird mit Wasser verdünnt, schwach alkalisch gemacht und ausgeäthert. Man trocknet über Natriumsulfat und leitet dann Chlorwasserstoffgas ein. Die ausgefallenen, farblosen Kristalle werden aus Äthanol mit Äther ausgefällt und haben den Schmelzpunkt  $221,5^{\circ}$  C.

Der Mischschmelzpunkt mit den vorher mittels Wasserstoffperoxid gewonnenen Kristallen ergibt keine Depression. Ausbeute: nur wenige Kristalle

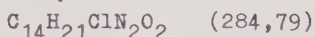
1-Dimethylaminoäthyl-isochroman-1-carbonsäureamid-  
hydrochlorid (LIII)



0,5 g Dimethylaminoäthyl-isochroman-nitril werden mit 1,5 g 80-90-prozentiger Schwefelsäure 4 Stunden lang auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Wasser verdünnt, alkalisch gemacht und ausgeäthert. Man trocknet über Natriumsulfat und leitet dann Chlorwasser-

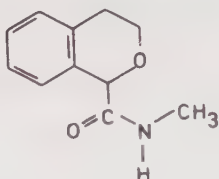
stoffgas ein. Die ausgefallenen farblosen Kristalle werden in Äthanol mit Äther ausgefällt und haben einen Schmelzpunkt von  $236^{\circ}$  C.

Ausbeute: wenige Kristalle



|                 |                                                           |                           |
|-----------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------|
| 3,702 mg Subst. | 7,863 mg CO <sub>2</sub>                                  | 2,450 mg H <sub>2</sub> O |
| 2,314 mg Subst. | 0,193 ml N <sub>2</sub> bei 744 Torr und $29,6^{\circ}$ C |                           |
| Ber.: C 59,04   | H 7,44                                                    | N 9,84                    |
| Gef.: C 57,96   | H 7,41                                                    | N 9,20                    |

N-Methyl-isochroman-1-carbonsäureamid (LIVa)



3,0 g Isochroman-1-carbonsäureamid werden in 20 ml trockenem Toluol mit 0,66 g Natriumamid 2 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wird eine Lösung von 1,3 g Methylbromid in 20 ml trockenem Toluol langsam zuge-  
tropft, und die Mischung eine Stunde bei  $40^{\circ}$  C gerührt. Anschließend wird mit 20 ml Wasser hydrolysiert. Aus der organischen Phase kristallisiert nicht umgesetztes Amid aus. Die Mutterlauge wird eingedampft, und die sich abscheidenden Kristalle werden dreimal aus Äthanol umkristallisiert.

Schmp. 162-163° C

Ausbeute: 0,5 g Reinsubstanz (18 % d.Th.)

$C_{11}H_{13}NO_2$  (191,23)

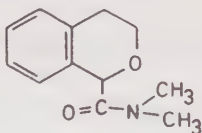
3,827 mg Subst.      9,770 mg  $CO_2$       2,238 mg  $H_2O$

2,288 mg Subst.      0,152 ml  $N_2$  bei 738,5 Torr und 27,2° C

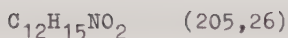
Ber.: C 69,10      H 6,85      N 7,33

Gef.: C 69,67      H 6,54      N 7,34

Isochroman-1-carbonsäure-dimethylamid (LIVb)

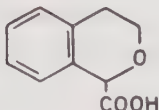


In einem 25 ml Rundkolben, der an einen Rückfluß-Kühler mit aufgesetztem Calciumchlorid-Rohr angeschlossen ist, werden 2,0 g Isochroman-1-carbonsäure mit 3 ml frisch destilliertem Thionylchlorid versetzt. Man erhitzt 1-2 Stunden auf dem Wasserbad, läßt erkalten und tropft nach entfernen des überschüssigen Thionylchlorids am Wasserstrahlvakuum in eiskaltes Dimethylamin. Nach Abfiltrieren wird die Mutterlauge eingedampft, und der Rückstand mit Aceton extrahiert. Nach Entfernen des Extraktionsmittels wird 3-mal aus Aceton umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 136-141° C.



|                 |                                            |                 |
|-----------------|--------------------------------------------|-----------------|
| 4,145 mg Subst. | 10,776 mg $CO_2$                           | 2,561 mg $H_2O$ |
| 3,695 mg Subst. | 0,697 ml $N_2$ bei 730,5 Torr und 29,90° C |                 |
| Ber.: C 70,22   | H 7,36                                     | N 6,83          |
| Gef.: C 70,95   | H 6,91                                     | N 6,97          |

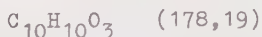
Isochroman-1-carbonsäure (LV) <sup>23)</sup>



In einem 100 ml Rundkolben mit Rückflußkühler werden 11,0 g Isochroman-1-nitril in 10,0 ml Eisessig und 45 ml konzentrierter Salzsäure 5 1/2 Stunden lang auf 100° C erhitzt. Nach dem Erkalten werden die entstandenen Kristalle abgesaugt, in Kaliumkarbonatlösung gelöst und mit Äther ausgeschüttelt (Äther verdampft: kein Rückstand). Die wäßrige Phase wird angesäuert und die ausgefallene Carbonsäure abfiltriert.

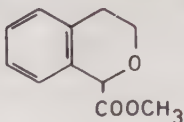
Farblose Nadeln vom Schmp. +93° C

Ausbeute: 8,0 g (65 % d.Th.)



|                 |                 |                 |
|-----------------|-----------------|-----------------|
| 2,912 mg Subst. | 7,133 mg $CO_2$ | 1,428 mg $H_2O$ |
| Ber.: C 67,40   | H 5,66          |                 |
| Gef.: C 66,85   | H 5,49          |                 |

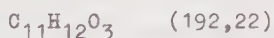
Isochroman-1-carbonsäure-methylester (LVI) 23)



10,0 g Isochroman-1-carbonsäure werden in 300 ml Methanol gelöst und mit 1 g Chlorwasserstoffgas versetzt. Nach 6-stündigem Sieden am Rückflußkühler wird der größte Teil des Methanols abdestilliert, Wasser im Überschuß zugegeben und ausgeäthert. Nach Entsäuern des Äthers mit 20-prozentiger Natriumcarbonatlösung in der Kälte und anschließendem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand bei 0,01 Torr aus einem Luftbad von 60-65° C destilliert.

$$n_D^{20} = 1,5335$$

Ausbeute: 9,4 g (87 % d.Th.)

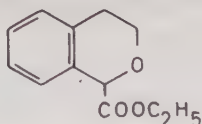


3,602 mg Subst.      9,015 mg CO<sub>2</sub>      1,993 mg H<sub>2</sub>O

Ber.: C 68,73      H 6,29

Gef.: C 68,30      H 6,19

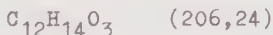
Isochroman-1-carbonsäure-äthylester (LVII) <sup>23)</sup>



3,2 g Isochroman-1-carbonsäure werden in 300 ml absolutem Äthanol gelöst, mit 2 g Chlorwasserstoff-Gas versetzt und 6 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Anschließend wird der größte Teil des Alkohols abdestilliert und ein Überschuß an Wasser zugesetzt. Man äthert mehrmals aus und entsäuert die vereinigten Auszüge mit 20-prozentiger Natriumkarbonatlösung in der Kälte. Die ätherische Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und der Äther dann entfernt. Der Rückstand destilliert bei 0,01 Torr und 80° C zu einer farblosen Flüssigkeit.

$$n_D^{20} = 1,5240$$

Ausbeute: 2,7 g (73 % d.Th.)



5,504 mg Subst.      14,125 mg CO<sub>2</sub>      3,285 mg H<sub>2</sub>O

Ber.: C 69,88      H 6,84

Gef.: C 70,03      H 6,68

Bestimmung des Hydrolysewertes bei der Hydrolyse  
der substituierten 1-Cyan-isochromane

Das Hydrolyseprodukt der folgenden Umsetzungen wird in einer Quickfit-Apparatur alkalisch gemacht, der Ammoniak

mit Wasserdampf übergetrieben und in überschüssiger 0,1 n HCl aufgefangen. Der Überschuß an 0,1 n HCl wird mit 0,1 n NaOH zurücktitriert.

1.) 1-Diäthylaminoäthyl-1-cyan-isochroman:

Einwaage: 220 mg

mit 5 ml HBr (48 %) 5 Stunden bei 100° C

ber.: 8,51 ml n/10 HCl

gef.: 10,61 ml n/10 HCl

Hydrolysewert: 140 % (Zersetzung der Subst.)

2.) 1-Diäthylaminoäthyl-1-cyan-isochroman:

Einwaage: 158 mg

mit 5 ml HBr (48 %) 4 Stunden bei 100° C

ber.: 6,12 ml n/10 HCl

gef.: 7,10 ml n/10 HCl

Hydrolysewert: 118 % (Zersetzung)

3.) 1-Diäthylaminoäthyl-1-cyan-isochroman:

Einwaage: 120 mg

mit 5 ml HCl (konz.) / Eisessig 5 Stunden bei 100° C

ber.: 4,64 ml n/10 HCl

gef.: 4,32 ml n/10 HCl

Hydrolysewert: 93 %

4.) 1-Piperidinoäthyl-1-cyan-isochroman:

Einwaage: 251 mg

mit 10 ml konz. HCl / Eisessig 6 Stunden auf 100° C

ber.: 9,3 ml n/10 HCl

gef.: 8,8 ml n/10 HCl

Hydrolysewert: 95 %

Hydrolyse von

1-Piperidinoäthyl-isochroman-1-nitril (XLV)

1 g Piperidinoäthyl-isochroman-nitril wird in 2,4 g 90-prozentiger Schwefelsäure 4 Stunden lang auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Erkalten wird mit Wasser verdünnt, abfiltriert und alkalisch mit Äther ausgeschüttelt.

Die wäßrige Phase wird mit Salzsäure neutralisiert und ausgeäthert. Der Rückstand wird aus Äthanol/Äther umkristallisiert. Die Kristalle zersetzen sich bei 170-173° C.

$C_{17}H_{24}Cl NO_3$  (325,85) Ber. für 1-Piperidino-  
äthyl-isochroman-1-  
carbonsäure

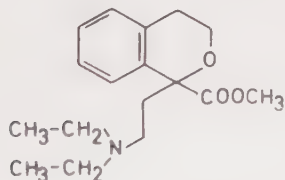
3,298 mg Subst. 7,520 mg  $CO_2$  2,450 mg  $H_2O$

2,310 mg Subst. 0,090 ml  $N_2$  bei 731,5 Torr und 28,90° C

Ber.: C 62,67 H 7,40 N 4,31

Gef.: C 62,22 H 8,31 N 4,24

1-Diäthylaminoäthyl-isochroman-1-carbonsäure-  
methylester (LIX)



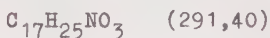
a) aus Nitril

2 g 1-Diäthylaminoäthyl-isochroman-1-nitril werden

in 50 ml konzentrierter Salzsäure 5 Stunden gekocht. Das Gemisch wird anschließend zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in wenig Methanol gelöst und mit einer überschüssigen Menge Diazomethan in Äther versetzt. Man läßt über Nacht stehen, wobei die gelbe Farbe nicht umgesetzten Diazomethans bestehen bleibt. Es wird vorsichtig hydrolysiert. Die Base wird mit Natronlauge freigesetzt und in Äther aufgenommen. Nach Trocknen über Natriumhydroxid wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand bei 0,01 Torr destilliert. Bei einer Silikonbadtemperatur von 80-90° C geht ein farbloses, klares Öl über.

$$n_D^{21} = 1,5147$$

Ausbeute: 0,8 g (28 % d.Th.)



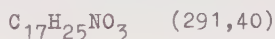
|                 |                                                  |                           |
|-----------------|--------------------------------------------------|---------------------------|
| 1,925 mg Subst. | 4,967 mg CO <sub>2</sub>                         | 1,504 mg H <sub>2</sub> O |
| 5,929 mg Subst. | 0,291 ml N <sub>2</sub> bei 735 Torr und 26,4° C |                           |
| Ber.:           | C 70,06                                          | H 8,65    N 4,82          |
| Gef.:           | C 70,41                                          | H 8,74    N 5,41          |

b) aus Isochroman-1-carbonsäure-methylester

In einem 100 ml-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler werden 2,2 g Isochroman-1-carbonsäure-methylester in 20 ml trockenem Benzol gleichzeitig mit 1,8 g Natriumamidsuspension (30 %) und 1,6 g Diäthylaminoäthylchlorid in je 10 ml trockenem Benzol versetzt. Das Gemisch bleibt 4-5 Stunden am Sieden und wird nach dem Erkalten mit 30 ml Wasser hydrolysiert. Die Benzolphase wird mit 6 n-Salzsäure ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird alkalisch gemacht, und die freie Base in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird der Äther entfernt, und der Rückstand bei 0,01 Torr destilliert. Bei Silikonbadtemperatur von 85°-95° C geht ein farbloses, klares Öl über.

Ausbeute: 0,9 g (27 % d.Th.)

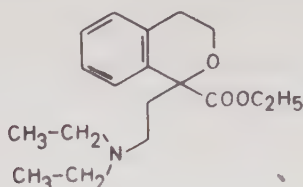
$$n_D^{21} = 1,5147$$



0,0595 g Subst.      Ber.: 2,04 ml 0,1 n HCl

Gef.: 2,02 ml 0,1 n HCl

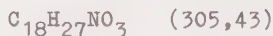
1-Diäthylaminoäthyl-isochroman-1-carbonsäure-äthylester (IX)



3,0 g 1-Diäthylaminoäthyl-isochroman-1-nitril werden in 50 ml konzentrierter Salzsäure 5 Stunden lang gekocht. Das Gemisch wird nach dem Erkalten vorsichtig im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Äthanol gelöst und etwa 1 g Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Nach 6-stündigem Sieden am Rückflußkühler wird im Vakuum eingeeengt, mit verdünntem Ammoniak alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die Ätherphase wird über Kaliumhydroxid getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand bei 0,01 Torr destilliert. Bei einer Luftbadtemperatur von 90° C geht ein farbloses, klares Öl über.

Ausbeute: 2,5 g (34 % d.Th.)

$$n_D^{21} = 1,5112$$



2,824 mg Subst.      7,300 mg CO<sub>2</sub>      2,268 mg H<sub>2</sub>O

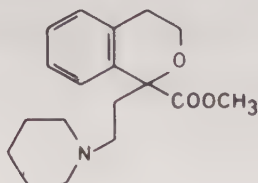
Ber.: C 70,80      H 8,91

Gef.: C 70,54      H 8,99

177,2 mg Subst.      Ber.: 5,80 ml 0,1 n HCl

Gef.: 5,82 ml 0,1 n HCl

1-Piperidinoäthyl-isochroman-1-carbonsäure-methylester (LXI)



a) aus Nitril

2,4 g 1-Piperidinoäthyl-isochroman-1-nitril werden in 50 ml konz. Salzsäure 5 Stunden lang gekocht. Das Gemisch wird anschließend am Rotationsverdampfer bei Raumtemperatur zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in Methanol gelöst und mit einer überschüssigen Menge Diazomethan in Äther versetzt, über Nacht stehengelassen und vorsichtig hydrolysiert. Mit Natronlauge wird die Base freigesetzt. Es wird mit Äther ausgeschüttelt, dieser abgetrennt und nach Trocknen über Natriumhydroxid verdampft. Der Rückstand wird bei 0,01 Torr destilliert. Bei einer Badtemperatur von 112°-120° C geht ein hellgelbes Öl über.

Ausbeute: 1,0 g (37 % d. Th.)

$n_D^{20} = 1,5294$

$C_{18}H_{25}NO_3$  (303,41)

|                 |                                                  |                           |
|-----------------|--------------------------------------------------|---------------------------|
| 4,157 mg Subst. | 10,690 mg CO <sub>2</sub>                        | 3,169 mg H <sub>2</sub> O |
| 5,191 mg Subst. | 0,253 ml N <sub>2</sub> bei 722 Torr und 25,7° C |                           |
| Ber.: C 71,25   | H 8,31                                           | N 4,62                    |
| Gef.: C 70,18   | H 8,53                                           | N 5,29                    |

785,8 mg Subst. Ber.: 2,59 ml 0,1 n HCl

Gef.: 2,60 ml 0,1 n HCl

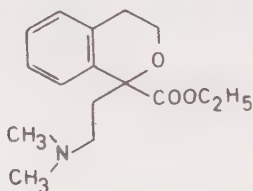
Ein Teil des Produktes wird in Äther aufgenommen, und Chlorwasserstoff eingeleitet. Es fällt das hygroskopische Hydrochlorid aus, das nach Umkristallisieren aus Äthanol/Äther bei 190°-195° C schmilzt.

b) aus Isochroman-1-carbonsäure-methylester

Zu 2,2 g Isochroman-1-carbonsäure-methylester werden 1,8 g Natriumamidsuspension (30 %) und 1,8 g Piperidinoäthylchlorid in je 10 ml Benzol gelöst gleichzeitig gegeben und 4-5 Stunden gekocht. Nach der Aufarbeitung erhält man bei Destillation im Feinvakuum bei 110°-120° C Badtemperatur ein hellgelbes Öl, welches die Brechung  $n_D^{20} = 1,5294$  hat.

Ausbeute: 0,4 g (16 % d.Th.)

1-Dimethylaminoäthyl-isochroman-1-carbonsäureäthylester (LXII)

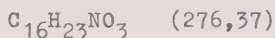


3,4 g 1-Dimethylaminoäthyl-isochroman-1-nitril werden in 50 ml konzentrierter Salzsäure 5 Stunden lang gekocht. Das Gemisch wird anschließend vorsichtig am Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Äthanol gelöst und 1 g Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Nach 6-stündigem Erhitzen wird im Vakuum eingeengt, mit Ammoniak

alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die Lösung wird über Kaliumhydroxid getrocknet. Nach Verdampfen des Äthers wird der Rückstand bei 0,01 Torr destilliert. Bei einer Luftbadtemperatur von 80° C geht ein farbloses Öl über.

$$n_D^{22} = 1,5231$$

Ausbeute: 2,3 g (56 % d.Th.)



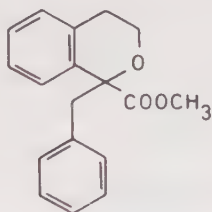
4,241 mg Subst.      10,846 mg CO<sub>2</sub>      3,083 mg H<sub>2</sub>O

2,179 mg Subst.      0,09 ml N<sub>2</sub> bei 733 Torr und 28,00° C

Ber.: C 69,29      H 8,36      N 5,06

Gef.: C 69,79      H 8,14      N 4,51

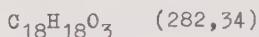
1-Benzyl-isochroman-1-carbonsäure-methylester (LXIV)



2,0 g Isochroman-1-carbonsäure-methylester werden in trockenem Benzol gelöst in einem Kolben mit Tropftrichter, KPG-Rührer und Rückflußkühler, auf 50° C gebracht und dazu eine kalte Mischung von 1,7 g Natriumamid in benzolischer Suspension und 1,7 g Benzylchlorid in 10 ml trockenem Benzol langsam (10 Min.) zugegeben. Man beobachtet nur eine schwache Ammoniakentwicklung. Die Mischung wurde 5 1/2 Stunden am

Sieden gehalten, anschließend mit Wasser hydrolysiert und die org. Phase mit verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt. Das Benzol wird verdampft und der Rückstand bei 0,01 Torr destilliert. Bei einer Badtemperatur von 75° C ging eine fast farblose Flüssigkeit über.

Ausbeute: 0,5 g (17 % d.Th.)      $n_D^{21} = 1,5694$

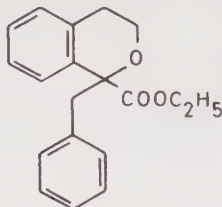


4,890 mg Subst.     13,678 mg CO<sub>2</sub>     2,789 mg H<sub>2</sub>O

Ber.: C 76,57     H 6,42

Gef.: C 76,33     H 6,38

1-Benzyl-isochroman-1-carbonsäure-äthylester (LXV)

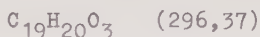


In einem 100 ml Dreihalskolben, der an zwei Tropftrichter, Rührwerk und Rückflußkühler angeschlossen ist, wird eine Mischung von 3,8 g Isochroman-1-carbonsäure-äthylester in 20 ml trockenem Benzol auf etwa 50° C erwärmt. Dazu werden gleichzeitig 3,4 g Natriumamidsuspension (30 %) in 10 ml Benzol und 3,4 g Benzylchlorid in 10 ml Benzol langsam zugetropft (1/4 Std.). Die Mischung wird 5 1/2 Std. lang am Sieden gehalten. Die Aufarbeitung erfolgt, wie schon beim Methylester beschrieben wurde.

Bei 0,02 Torr wurde in einer Mikrodestillations-  
apparatur destilliert. Bei einer Badtemperatur von  
160-170° C geht ein klares, farbloses Öl über.

$$n_D^{23} = 1,5586$$

Ausbeute: 3,87 g (73 % d.Th.)

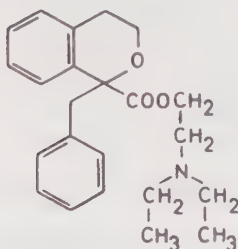


5,074 mg Subst.      14,199 mg CO<sub>2</sub>      2,974 mg H<sub>2</sub>O

Ber.: C 77,00      H 6,80

Gef.: C 76,37      H 6,56

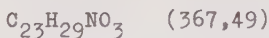
1-Benzyl-isochroman-1-carbonsäure-diäthylamino-  
äthylester (LXVII)



3,8 g 1-Benzyl-isochroman-1-carbonsäure-methylester  
werden mit einem kleinen Stück Natrium in 40 ml Diäthyl-  
aminoäthanol 6 Stunden lang auf 130° C am absteigenden  
Kühler erhitzt. Nach Erkalten und Zugabe von 20-30 ml  
Wasser wird die organische Phase in Äther aufgenommen.  
Dieser wird mit Wasser und anschließend mit verdünnter

Salzsäure ausgeschüttelt. Aus der sauren Lösung wird die Base mit Ammoniak freigesetzt und ausgeäthert. Nach Trocknen über Natriumhydroxid und Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand bei 0,01 Torr destilliert. Bei einer Silikonbad-temperatur von 120° C geht ein gelbes Öl über. Ausbeute: 1,19 g (25 % d.Th.)

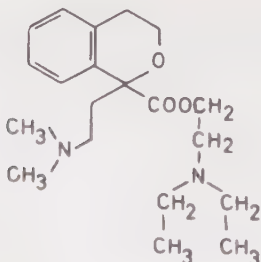
$$n_D^{20} = 1,5423$$



|                 |                                                    |                           |
|-----------------|----------------------------------------------------|---------------------------|
| 3,416 mg Subst. | 9,415 mg CO <sub>2</sub>                           | 2,414 mg H <sub>2</sub> O |
| 5,161 mg Subst. | 0,180 ml N <sub>2</sub> bei 741,5 Torr und 27,5° C |                           |
| Ber.: C 75,21   | H 7,95                                             | N 3,82                    |
| Gef.: C 75,21   | H 7,91                                             | N 3,87                    |

Die in Äther gelöste Base wird mit Chlorwasserstoffgas als Hydrochlorid gefällt und hat nach Umkristallisieren aus Äthanol/Äther einen Schmp. von 115° - 117,5° C. Die farblosen Kristalle sind hygroskopisch.

1-Dimethylaminoäthyl-isochroman-1-carbonsäure-  
diäthylaminoäthylester (LXVIII)



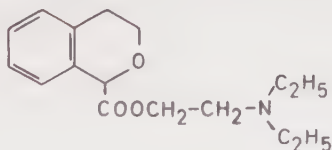
1,0 g Dimethylaminoäthyl-isochroman-carbonsäure-methylester wird in 20 ml  $\beta$ -Diäthylaminoäthanol gelöst und mit einem kleinen Stückchen Natrium versetzt. Am absteigenden Kühler wird 5 Stunden lang auf  $130^{\circ}$  C erhitzt. Nach Erkalten wird viel Wasser zugegeben und ausgeäthert. Aus dem Äther wird die Base mit 6 n-Salzsäure extrahiert, mit konzentriertem Ammoniak freigesetzt und in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird der Äther am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand bei 0,01 Torr destilliert. Bei  $100^{\circ}$  C geht ein gelbes Öl über.

Ausbeute: 0,2 g (15 % d.Th.)



|                 |                                                          |                               |
|-----------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------|
| 4,562 mg Subst. | 11,659 mg $\text{CO}_2$                                  | 3,674 mg $\text{H}_2\text{O}$ |
| 3,259 mg Subst. | 0,244 ml $\text{N}_2$ bei 730 Torr und $27,20^{\circ}$ C |                               |
| Ber.: C 68,93   | H 9,25                                                   | N 8,04                        |
| Gef.: C 69,74   | H 9,01                                                   | N 8,18                        |

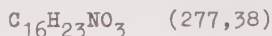
Isochroman-1-carbonsäure-diäthylaminoäthylester (LXIX)



7,3 g Isochroman-1-carbonsäure-methylester werden in 50 ml Diäthylaminoäthanol gelöst und mit einem kleinen

Stück Natrium 5 1/2 Stunden lang auf etwa 130° C erhitzt. Dabei wird über einen absteigenden Kühler das gebildete Methanol ständig entfernt. Nach Erkalten und Zugabe von 20-30 ml Wasser wird die organische Phase in Äther aufgenommen. Dieser wird mit Wasser und anschließend mit verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt. Die salzsaure Ausschüttelung wird alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Nach Trocknen über Natriumhydroxid wird das Lösungsmittel entfernt, und der Rückstand bei 0,01 Torr destilliert. Bei einer Luftbadtemperatur von 100-110° C geht ein klares, hellgelbes Öl über.

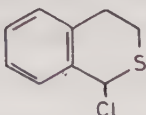
Ausbeute: 5,5 g (52 % d.Th.)



|                 |                                                  |                           |
|-----------------|--------------------------------------------------|---------------------------|
| 5,769 mg Subst. | 14,633 mg CO <sub>2</sub>                        | 4,126 mg H <sub>2</sub> O |
| 5,433 mg Subst. | 0,263 ml N <sub>2</sub> bei 716 Torr und 28,7° C |                           |
| Ber.: C 69,27   | H 8,36                                           | N 5,06                    |
| Gef.: C 69,22   | H 8,00                                           | N 5,16                    |

Ein Teil des Produktes wird in trockenem Äther gelöst. Beim Einleiten von Chlorwasserstoffgas fällt das Hydrochlorid in Form von farblosen, hygroskopischen Kristallen aus. Schmp. = 123,5 - 125,5° C

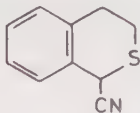
1-Chlorisothiochroman<sup>23)</sup>



In einem 250 ml Dreihalskolben, an dem ein KPG-Rührer, Tropftrichter und Calciumchlorid-Rohr angeschlossen sind, werden 8,0 g Isothiochroman in 40 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und auf  $-30^{\circ}$  C abgekühlt. Hierzu gibt man tropfenweise eine leicht tief gekühlte Lösung von 4 g Chlor in 50 ml Tetrachlorkohlenstoff. Nach beendeter Zugabe rührt man noch 1/2 Stunde weiter.

Anschließend wird im Vakuum der Chlorwasserstoff entfernt und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhält als Rückstand ein gelbgrünes Öl. Das Rohprodukt wurde für die nächsten Umsetzungen verwendet.

1-Cyan-isothiochroman<sup>23)</sup>



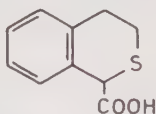
Zum oben erhaltenen Rohprodukt von 1-Chlorisothiochroman werden 22,5 g fein verriebenes Quecksilber-II-cyanid gegeben. Es setzt eine starke Erwärmung ein. Nach Abklingen der Reaktion erhitzt man das Gemisch noch

eine 1/2 Stunde auf dem Wasserbad. Es wird mit Benzol/  
Aceton extrahiert, welches zur Entfernung überschüssigen  
Quecksilber-II-cyanids mit kalt gesättigter Kochsalzlösung  
gewaschen wird. Schließlich wird das Chlorwasserstoff-Gas  
und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der feste Rück-  
stand wird aus Methanol/Äther umkristallisiert.

Schmp. 63-64° C

Ausbeute: 5,0 g

Isothiochroman-1-carbonsäure <sup>23)</sup>

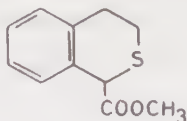


5 g Isothiochroman-1-nitril werden mit 50 ml konzen-  
trierter Salzsäure und der nötigen Menge Eisessig gelöst  
und 6 Stunden bei schwachem Sieden gehalten. Nach dem  
Eindampfen wird mit Äther extrahiert. Die Säure wird mit  
Kaliumkarbonatlösung ausgeschüttelt. Beim Ausäuern fällt  
die Carbonsäure in Form von farblosen Kristallen aus.

Schmp. = 130° C

Ausbeute: 2,5 g (45 % d.Th.)

Isothiochroman-1-carbonsäure-methylester (LXX)

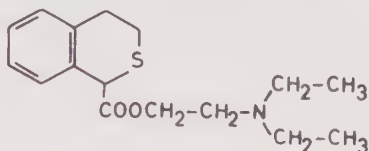


2,5 g Isothiochroman-1-carbonsäure werden in 100 ml

Methanol gelöst, mit 1 g Chlorwasserstoff-Gas versetzt und 5 Stunden am schwachen Sieden gehalten.

Nach dem Abkühlen wird der größte Teil des Lösungsmittels verdampft, ein Überschuß an Wasser zugegeben und mehrmals ausgeäthert. Die Ätherphase wird mit 20 % Kaliumkarbonat-Lösung entsäuert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand bei 0,01 Torr aus einem Luftbad von 70-75° C destilliert. Ausbeute: 1,5 g (56 % d.Th.)

Isothiochroman-1-carbonsäure-diäthylaminoäthylester (LXXI)



1,2 g Isothiochroman-1-carbonsäure-methylester werden in 20 ml Diäthylaminoäthanol(2) gelöst und mit einem kleinen Stückchen Natrium versetzt. Am absteigenden Kühler wird 5 Stunden lang auf 130° C erhitzt. Nach Erkalten wird die Mischung in Äther aufgenommen, zunächst mit Wasser gewaschen und dann mit verd. Salzsäure extrahiert. Die saure Phase wird mit Natronlauge alkalisch gemacht, die Base ausgeäthert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird bei 0,01 Torr destilliert. Bei 100-110° C geht ein gelbliches Öl über.

Ausbeute: 1,3 g (77 % d.Th.)

$n_D^{21} = 1,5419$

Ein Teil wird in Äther gelöst und mit Chlorwasserstoff in das Hydrochlorid übergeführt, welches ausfällt und abgesaugt wird.

Schmp.  $152^{\circ} \text{C}$

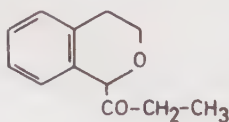
$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$  (293,44)

|                 |                                                                |                               |
|-----------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| 4,075 mg Subst. | 9,607 mg $\text{CO}_2$                                         | 2,778 mg $\text{H}_2\text{O}$ |
| 9,350 mg Subst. | 0,399 ml $\text{N}_2$ bei 737 Torr und $28,4^{\circ} \text{C}$ |                               |
| 27,25 mg Subst. | 8,10 ml 0,02 n $\text{Ba}(\text{ClO}_4)$                       |                               |

Ber.: C 65,48 H 7,90 N 4,77 S 10,93

Gef.: C 64,34 H 7,63 N 4,68 S 9,53

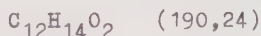
1-Propionyl-isochroman (LXXIX)



Zu einer Lösung von 1,2 g Magnesium und 5,4 g Äthylbromid in 20 ml trockenem Äther werden 4,0 g 1-Cyanisochroman in 30 ml trockenem Toluol zugetropft. Es scheidet sich eine feste, gelbe Masse aus. Der Äther wird abdestilliert, und die Mischung kurz auf  $100^{\circ} \text{C}$  erhitzt. Nach Zugabe von verdünnter Salzsäure wird die Toluolphase

abgetrennt und noch zweimal mit Toluol extrahiert. Die vereinigten Ausschüttelungen werden eingedampft und der Rückstand mit 20 ml konz. Salzsäure eine Stunde lang auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Erkalten und Zugabe von Wasser wird mit Toluol mehrmals ausgeschüttelt, über Natriumhydroxid getrocknet, eingedampft, und der Rückstand bei 0,01 Torr in einer Mikrodestillationsapparatur fraktioniert. Die Fraktion 130° - 170° C enthielt das Keton als klares, gelbes Öl in einer Ausbeute von 1,5 g (31 % d.Th.)

$$n_D^{20} = 1,5599$$

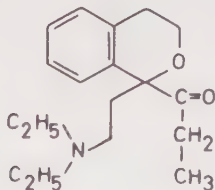


2,013 mg Subst.      5,594 mg CO<sub>2</sub>      1,246 mg H<sub>2</sub>O

Ber.: C 75,76      H 7,41

Gef.: C 75,83      H 6,93

1-Diäthylaminoäthyl-1-propionyl-isochroman (LXXXI)



Zu einer Lösung von 1,1 g Magnesium und 6,2 g Äthylbromid in 60 ml absolutem Äther werden 4 g Diäthylaminoäthyl-isochroman-1-nitril in 30 ml Toluol zugetropft. Man

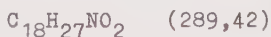
destilliert den Äther ab und läßt das Gemisch 14 Stunden bei 100° C stehen.

Mit 6 n-Salzsäure wird hydrolysiert, anschließend wird die wäßrige Phase nach Abtrennung von der Toluolphase mit Ammoniak alkalisch gemacht und ausgeäthert. Nach Entfernen des Äthers im Vakuum wird der Rückstand mit 60 ml konzentrierter Salzsäure 40 Stunden auf 130° - 140° C gehalten.

Nach Erkalten wird wieder alkalisiert, ausgeäthert, über Natriumhydroxid getrocknet und der Äther abgedampft. Der Rückstand wird bei 0,01 Torr destilliert. Bei einer Badtemperatur von 70-75° C geht ein farbloses Öl über, welches sich an der Luft langsam braun färbt.

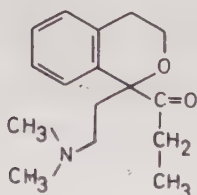
$$n_D^{24} = 1,5190$$

Ausbeute: 2,6 g (58 % d.Th.)



|                 |                                                  |                           |
|-----------------|--------------------------------------------------|---------------------------|
| 3,109 mg Subst. | 8,520 mg CO <sub>2</sub>                         | 2,665 mg H <sub>2</sub> O |
| 7,456 mg Subst. | 0,349 ml N <sub>2</sub> bei 734 Torr und 27,6° C |                           |
| Ber.: C 74,69   | H 9,41                                           | N 4,85                    |
| Gef.: C 74,78   | H 9,59                                           | N 5,13                    |

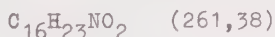
1-Dimethylaminoäthyl-1-propionyl-isochroman (LXXXIII)



Zu einer Lösung von 0,6 g Magnesium-Pulver in 2,9 g Äthylbromid und 40 ml absolutem Äther werden 2,3 g 1-Dimethylaminoäthyl-isochroman-1-nitril in 20 ml Toluol gelöst zugetropft. Der Äther wird am absteigenden Kühler abdestilliert und das Gemisch über Nacht auf 100° C erhitzt.

Nach Hydrolyse unter Zusatz von 6 n-Salzsäure wird die wäßrige Phase abgetrennt und mit Ammoniak alkalisch gemacht. Man äthert aus und dampft ein. Der Rückstand wird zusammen mit 40 ml konzentrierter Salzsäure 40 Stunden lang auf 130-140° C erhitzt.

Nach Erkalten wird alkalisch gemacht und mehrmals ausgeäthert. Das Produkt wird wieder in 6 n-Salzsäure aufgenommen und abermals alkalisch ausgeäthert. Nach dem Trocknen über Natriumhydroxid wird der Äther entfernt und der Rückstand bei 0,01 Torr destilliert. Bei 70° C geht ein farbloses, klares Öl über.  $n_D^{20} = 1,5233$   
Ausbeute: 1,1 g (42 % d.Th.)



3,812 mg Subst.      10,190 mg CO<sub>2</sub>

3,076 mg H<sub>2</sub>O

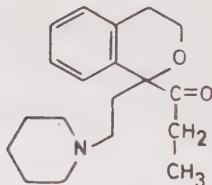
3,488 mg Subst.      0,180 ml N<sub>2</sub> bei 731,5 Torr und 30,0° C

Ber.: C 73,53      H 8,87      N 5,37

Gef.: C 72,95      H 9,03      N 5,59

Ein Teil des Produktes wird in wasserfreiem Äther gelöst und Chlorwasserstoff eingeleitet. Das ausgefallene Hydrochlorid wird abgesaugt und aus Methanol/Äther umkristallisiert. Es hat den Schmelzpunkt 187-188° C.

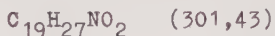
1-Piperidino-äthyl-1-propionyl-isochroman (LXXXV)



In einem 50 ml-Kölbchen, das mit Tropftrichter und Rückflußkühler versehen ist, werden zu 0,3 g Magnesiumpulver 1,46 g Äthylbromid in 20 ml trockenem Äther zuge tropft. Nach kurzem Erwärmen wird 1,2 g 1-Piperidinoäthyl-1-cyan-isochroman in 10 ml trockenem Toluol zugegeben. Der Äther wird abdestilliert, und das Gemisch 10 Stunden bei 100° C gehalten. Mit 6 n-Salzsäure wird hydrolysiert. Die wäßrige Phase wird alkalisch ausgeäthert und der Äther verdampft. Der Rückstand der organischen Phase wird in 20 ml konzentrierter Salzsäure 40 Stunden auf 100° C erhitzt. Nach Erkalten wird alkalisch gemacht und mehrmals ausgeäthert. Über Natronlauge wird getrocknet

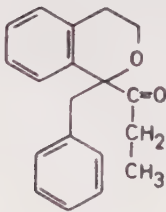
und anschließend der Äther abgedampft. Der Rückstand wird einer Kurzwegdestillation unterworfen bei 0,01 Torr. Bei einer Temperatur des Silikonbades von 80° C ging eine klare, farblose Flüssigkeit über.

Ausbeute: 0,3 g (23 % d.Th.)



|                 |                                                  |                           |
|-----------------|--------------------------------------------------|---------------------------|
| 1,840 mg Subst. | 5,065 mg CO <sub>2</sub>                         | 1,468 mg H <sub>2</sub> O |
| 4,146 mg Subst. | 0,194 ml N <sub>2</sub> bei 729 Torr und 26,4° C |                           |
| Ber.: C 75,71   | H 9,03                                           | N 4,65                    |
| Gef.: C 75,12   | H 8,93                                           | N 5,12                    |

1-Benzyl-1-propionyl-isochroman (LXXXVII)



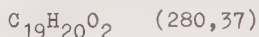
Zu einer Lösung von 0,9 g Magnesium und 4,4 g Äthylbromid in 40 ml wasserfreiem Äther wird in einem 100 ml Erlenmeyerkolben eine Mischung von 3,3 g 1-Benzyl-isochroman-1-nitril in 30 ml Toluol zugetropft. Der Äther wird abdestilliert und der Kolben über Nacht bei 100° C auf einem Magnetrührer belassen. Nach Hydrolyse mit

6 n-Salzsäure wird mit Äther extrahiert. Nachdem der Äther am Rotationsverdampfer entfernt worden ist, wird der Rückstand zusammen mit 60 ml konzentrierter Salzsäure 40 Stunden auf  $130^{\circ}$ - $140^{\circ}$  C erhitzt. Nach Erkalten wird neutralisiert, ausgeäthert und über Natriumhydroxid getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers wird der Rückstand bei 0,01 Torr destilliert.

Bei einer Luftbad-Temperatur von  $110^{\circ}$ - $130^{\circ}$  C geht ein gelbes Öl über.

$$n_D^{22} = 1,5710$$

Ausbeute: 3,3 g (88 % d.Th.)



3,229 mg Subst.      9,630 mg CO<sub>2</sub>      2,105 mg H<sub>2</sub>O

Ber.: C 81,41      H 7,19

Gef.: C 81,38      H 7,30

Die vorliegende Arbeit entstand im Institut für  
Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie  
der Philipps-Universität in Marburg auf Anregung  
und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Horst Böhme.  
Für seine stets wohlwollende Hilfe und die jederzeit  
gern gewährte Unterstützung möchte ich Herrn Prof.  
Dr. Böhme an dieser Stelle nochmals meinen aufrich-  
tigen Dank aussprechen.



## Lebenslauf

Am 31. Dezember 1935 wurde ich in Coburg/Ofr. als Sohn des Apothekers Dr. Rudolf Priesner und dessen Ehefrau Gertrud geb. Ledderboge geboren. Nach vier Jahren Volksschule, besuchte ich das Gymnasium Casimirianum zu Coburg, von wo ich im Jahre 1955 zum Deutschen Gymnasium zu Coburg übertrat. Dort legte ich im Jahre 1957 die Reifeprüfung ab. Anschließend arbeitete ich zwei Jahre als Apothekerpraktikant bei Herrn Dr. Philipson in der Krokodil-Apotheke in Leer/Ostfriesland. Am 10. September 1959 bestand ich in Aurich das pharmazeutische Vorexamen mit der Note "gut".

Im Wintersemester 1959/60 begann ich das pharmazeutische Studium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, welches ich im Sommersemester 1962 mit dem pharmazeutischen Staatsexamen abschloß. Im November 1962 begann ich die vorliegende Dissertation unter Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Böhme am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität Marburg. Am 11. August 1964 erhielt ich die Approbation als Apotheker durch das Land Baden-Württemberg. Am 1. April 1965 wurde mir die Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle übertragen. Im August 1964 heiratete ich Fräulein Almut Blackert aus Kassel und habe einen Sohn.

Meine akademischen Lehrer waren: Bader, Bergner, Böhme, Brieskorn, Bünnig, Cyran, Drawert, Graf, Grahle, Hückel, Hummel, Kaiser, Krüger, Eu. Müller, Musso, Rüdorff, Schmid, Severin, Zimmermann und Zinner.









